

明細書

二環性ピラゾール誘導体

5 技術分野

本発明は、医薬として有用な新規な縮合イミダゾールに関する。より詳しくは、ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な縮合イミダゾールに関する。更にジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) 阻害剤として有効な新規な縮合イミダゾールを有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

10

背景技術

DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パankレアティックポリペプチド(PP)およびニューロペプチドY (NPY) 等に代表されるパankレアティックポリペプチドファミリー、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロピックポリペプチド(GIP)および成長ホルモン分泌促進因子(GRF)等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている(J. Langner and S. Ansorge編集 “Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease2”, Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 477)。

25

DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている(L. B. Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol. 318, p429-435, 1996)。このDPP-IVによるGLP-1の血中にお

30

ける代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度が上昇する(T. J. Kiefferら, Endocrinology, Vol. 136, p3585-3596, 1995)。GLP-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の膵臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は膵臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、膵臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされる2型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）に有効なDPP-IV阻害剤の開発が期待されている(R. A. Pedersonら, Diabetes Vol. 47, p1253-1258, 1998)。

種々のDPP-IV阻害剤が報告されており、例えば国際公開第02/02560号パンフレットでは、ピペラジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第02/068420号パンフレットおよび国際公開第03/004496号パンフレットでは、ピペリジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第03/024965号パンフレットでは、2-アミノシクロヘキシルアミノ基を含むキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。国際公開第02/024698号パンフレットでは、キサンチン誘導体がホスホジエステラーゼV阻害剤として有効であることが報告されている。

発明の開示

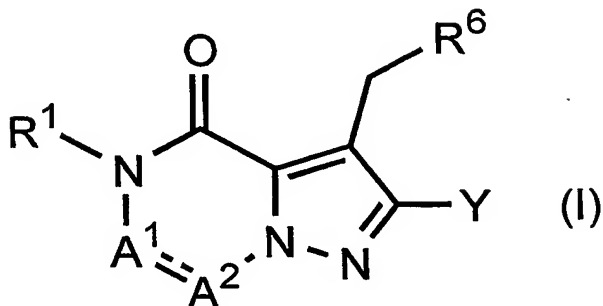
本発明の課題は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩（以下必要に応じ本発明

化合物と略称することがある) が優れたDPP-IV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は：

5 [1] 式 (I)



[式中、 R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

10 A^1 と A^2 間の実線および点線は、二重結合 ($A^1 = A^2$) または単結合 ($A^1 - A^2$) を表し、

A^1 と A^2 間の実線および点線が、二重結合 ($A^1 = A^2$) の場合、 A^1 は、窒素原子または式 $C(R^2)$ で表される基を表し、かつ、 A^2 は、式 $C(R^4)$ で表される基を表し、

15 A^1 と A^2 間の実線および点線が、単結合 ($A^1 - A^2$) の場合、 A^1 は、 $C(R^2)$ (R^3) で表される基を表し、かつ、 A^2 は、式 $C(R^4)$ (R^5) で表される基を表し、

また、 A^1 と A^2 間の実線および点線が二重結合 ($A^1 = A^2$) を表し、 A^1 が、式 $C(R^2)$ である場合、 R^1 と R^2 が一緒になって、隣接する窒素原子および炭素原子と共に、置換されてもよい4～7員環を形成してもよく；

20 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されて

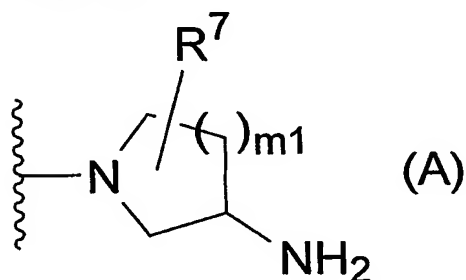
もよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基または置換されてもよいアルキルカルボニル基を表し；

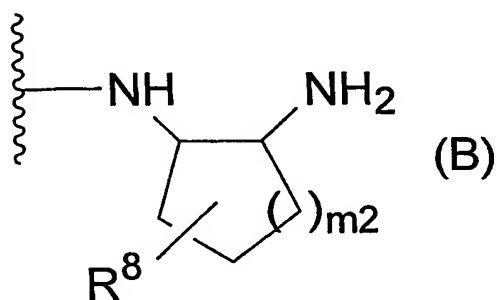
R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基を表し；

R^6 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されてもよいエチニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

- 5 -Yは、下記に示す、式 (A)、式 (B)、式 (C) または式 (D) のいずれかの基を表す。

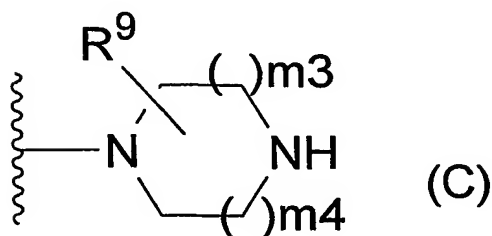


- 10 (式中、 m_1 は0、1、2または3を表し、 R^7 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^7 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

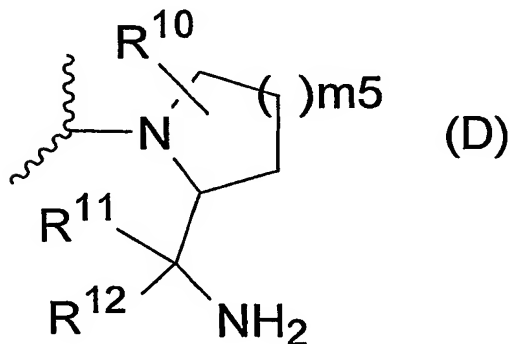


- 15 (式中、 m_2 は0、1、2または3を表し、 R^8 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^8 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成
- 20

する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

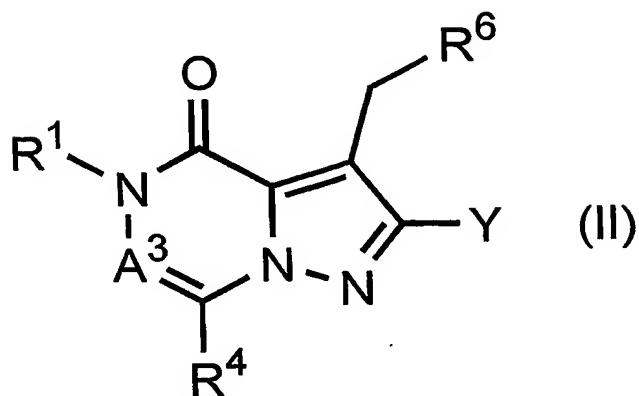


(式中、 m_3 および m_4 は、それぞれ独立して、0または1を表し、 R^9 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^9 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

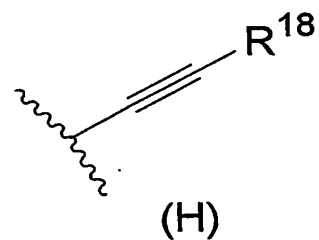
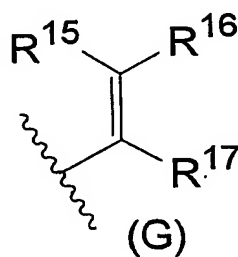
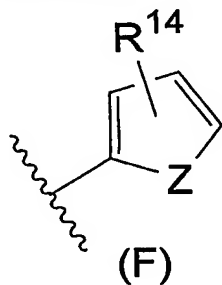
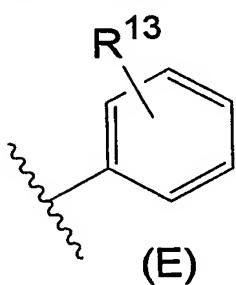


(式中、 m_5 は1、2または3を表し、 R^{10} は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^{10} が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもでき、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルを表すか、または R^{11} および R^{12} が一緒になって、隣接する炭素原子

と共に、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表す。)]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、
[2] 式 (I I)



- 5 (式中、A³ は、窒素原子または式C (R²) で表される基を表し、R¹、R²、R⁴、R⁶ およびYは、項 [1] 記載と同義である。) で表される、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、
[3] R⁶ が、下記に示す、式 (E)、式 (F)、式 (G) または式 (H) である、[1] ~ [2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、
10



(式中、Zは、酸素原子、式S (O)_p または式N(R¹⁹) を表し、

- R¹³ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基または含窒素飽和ヘテロ環基を表すか、または2つのR¹³ が一緒になってC₁₋₃ アルキレンジオキシ基を表し、
15
20

$R^{1\ 4}$ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基を表し、

$R^{1\ 5}$ はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

5 $R^{1\ 6}$ は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

$R^{1\ 7}$ は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

$R^{1\ 8}$ は水素原子、メチル、エチル、シクロプロピルまたはシクロブチルを表し

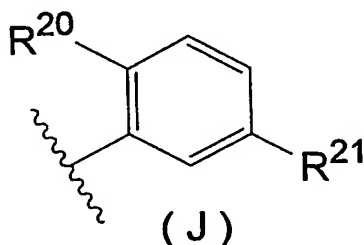
p は0、1または2を表し、

10 $R^{1\ 9}$ は水素原子またはアルキル基を表す。)

[4] R^6 が式 (E) もしくは式 (H) である、[3] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

15 [5] R^6 が式 (E) であり、 $R^{1\ 3}$ が、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基である、[4] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[6] R^6 が下記式 (J) である、[1] ~ [2] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、



20

(式中、 $R^{2\ 0}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基を表し、 $R^{2\ 1}$ は、水素原子またはフッ素原子を表す。)

25 [7] Yが式 (A) もしくは (B) である、[1] ~ [6] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[8] Yが式 (A) である、[1] ~ [6] のいずれかに記載の化合物もしくはそ

のプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[9] R^2 が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、[1]～[8]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[10] R^2 が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、[1]～[8]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[11] R^4 が水素原子、置換されてもよいアルキル基、シアノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、[1]～[10]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[12] R^4 が水素原子または置換されてもよいアルキル基である、[1]～[10]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上

許容される塩、

[13] R^4 が、式： $-C(R^{22})(R^{23})-A^4-R^{24}$ （式中、 R^{22} および R^{23} はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシもしくはエトキシを表すか、または R^{22} および R^{23} が一緒になって、隣接する炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表し、 A^4 は、単結合、メチレンまたはエチレンを表し、 R^{24} は、水素原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、テトラヒドロフラン基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基を表す。）である、[1]～[10]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[14] R^1 が水素原子、炭素原子数1から3の置換されていてもよいアルキル基、または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、[1]～[13]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

[15] R^1 が水素原子、メチルまたは式： $-R^a-R^b-R^c$ で表される基である、[1]～[13]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩、

（ここで、

R^a はアルキレン鎖を、

R^b は単結合またはカルボニル基を、

R^c は置換されてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。）

[16] [1]～[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ

、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

[17] [1] ~ [15] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤、

5 [18] [1] ~ [15] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤、

[19] ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、[1] ~ [15] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、

10 [20] 糖尿病治療剤の製造のための、[1] ~ [15] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用、または

[21] 治療を必要とする患者に、[1] ~ [15] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治療方法に関する。

本発明化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病治療薬として有用である。

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

20 なお、本明細書において、「置換されてもよい」もしくは「置換された」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部または置換基である場合にも該当する。

「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、直鎖または分枝状の炭素数1から6のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等

が挙げられる。好ましくは、直鎖または分枝状の炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはtert-ブチル等が挙げられる。

5 「アルケニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば炭素数2から6のアルケニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニル等が挙げられる。

10 「シクロアルキル基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3から6のシクロアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。

15 「アリアル基」としては、例えば、炭素数6から10個のアリアル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

20 「アラルキル基」としては、例えばアルキレン鎖にアリアル基が結合したもの等が挙げられる。具体的には、例えば、ベンジル、2-フェニルエチルまたは1-ナフチルメチル等が挙げられる。

「アルキレン鎖」としては、例えば、炭素数1から3個のアルキレン鎖等が挙げられ、具体的には、例えば、メチレン、エチレン、またはトリメチレン等が挙げられる。

25 「ヘテロアリアル基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1ないし4個）を含む5ないし10員、単環または多環式の基等が挙げられる。具体的には、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリ

30

アジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ジベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリル、シンノリル、キナゾリル、インダゾリル、ナフチリジル、キノリノリルまたはイソキノリノリル等が挙げられる。好ましくは、例えば窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含む5
5 ないし6員の基等が挙げられ、具体的には、例えばピリジル、チエニルまたはフリルなどが挙げられる。

「ヘテロアリールアルキル基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」としては、例えば炭素数2から4のアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル等
10 が挙げられる。

「シクロアルキルカルボニル基」としては、炭素数4から11のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられる。具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、
15 アダマンチルカルボニルまたはノルボルニルカルボニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数4から7のシクロアルキルカルボニル基等が挙げられ、具体的には例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、またはシクロヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アロイル基」としては、例えば、炭素数7から11のアロイル基等が挙げられ
20 、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイルまたは2-ナフトイル等が挙げられる。

「ヘテロアリールカルボニル基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば炭素数2から5のアルコキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルまたはtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。
25

「アリールオキシカルボニル基」としては、炭素数7から11のアリールオキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルオキシカルボニル、2-
30 ナフチルオキシカルボニルまたは1-ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられ

る。

「アルコキシ基」としては、例えば、炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

- 5 「シクロアルキルオキシ基」としては、例えば炭素数3から10のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、アダマンチルオキシまたはノルボルニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、例えば炭素数3から6のシクロアルキルオキシ基等が挙げられ、具体的には、例え
- 10 ば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールオキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシまたは2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

- 15 「アラルキルオキシ基」のアラルキル部分としては、前記のアラルキル基として例示したものが挙げられ、具体的には、例えば、ベンジルオキシまたは2-フェニルエチルオキシ等が挙げられる。

「ヘテロアリールオキシ基」のヘテロアリール部分としては、前記のヘテロアリール基として例示したものが挙げられる。

- 20 「アルキルチオ基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオまたはヘキシルチオ等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ
- 25 、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオまたはtert-ブチルチオ等が挙げられる。

- 「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルまたはヘキシルスルフィニル等が挙げられる。好ましく
- 30

は、例えば、炭素数1から4のアルキルスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニルまたはブチルスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、炭素数1から6のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニルまたはヘキシルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、例えば、炭素数1から4のアルキルスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニルまたはブチルスルホニル等が挙げられる。

「アリールチオ基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールチオ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオまたは2-ナフチルチオ等が挙げられる。

「アリールスルフィニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルフィニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニルまたは2-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

「アリールスルホニル基」としては、例えば、炭素数6から10のアリールスルホニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フェニルスルホニル、トシル、1-ナフチルスルホニルまたは2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子を1から2個有し、更に酸素原子または硫黄原子を有してもよい、5から6員環の飽和ヘテロ環等が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフランニルまたはテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。

「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば（1）ハロゲン原子、（2）水酸基、（3）シアノ基、（4）カルボキシ基、（5）置換されてもよいシクロアルキル基、（6）置換されてもよいアリール基、（7）置換されて

もよいヘテロアリール基、(8) 置換されてもよいアロイル基、(9) 置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、(10) 置換されてもよいアリールアミノカルボニル基、(11) 置換されてもよいヘテロアリールアミノカルボニル基、(12) 置換されてもよいアリールオキシ基、(13) 置換されてもよいアリールスルホニル基、(14) 置換されてもよいアラルキルスルホニル基、(15) 置換されてもよいアルコキシ基、(16) 置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、(17) 置換されてもよいアルコキシカルボニル基、(18) 置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、(19) 置換されてもよいアミノ基、(20) 置換されてもよいカルバモイル基、(21) アルキルスルホニル基、(22) 置換されてもよいビニル基、(23) 置換されてもよいエチニル基、(24) 置換されてもよいアルキルカルボニル基、(25) シクロアルキルオキシカルボニル基、(26) 置換されてもよいキノニル基、(27) 置換されてもよいイソキノロニル基、(28) テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、または(29) テトラヒドロフラニル基等が挙げられる。

ここで上記(1)～(29)について説明する。

上記(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基としては、例えばアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基またはフッ素原子等が挙げられる。

上記(6)「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、後述の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されるものが挙げられる。

上記(7)「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基としては、例えば、

(a) 水酸基、

(b) ハロゲン原子、

(c) アルキル基、

(d) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基 (例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メト

キシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）、

(e) アルコキシ基、

(f) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-（フルオロメチル）エトキシ、1-（ジフルオロメチル）-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）

(g) シアノ基、

(h) カルボキシ基、

(i) アルコキシカルボニル基、

(j) アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。）、

(k) アリール基、

または(1)アミノ基等が挙げられる。

上記（8）「置換されてもよいアロイル基」における置換基としては、前記（6）の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記（9）「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」における置換基としては、前記（7）の「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記（10）「置換されてもよいアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記（6）の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記（11）「置換されてもよいヘテロアリールアミノカルボニル基」における置換基としては、前記（7）の「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記（12）「置換されてもよいアリールオキシ基」および（13）「置換され

てもよいアリールスルホニル基」における置換基としては、前記（６）の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記（１４）「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」のアラルキル部分としては、前述のアラルキル基として例示したものが挙げられる。

- 5 「置換されてもよいアラルキルスルホニル基」の置換基としては、前記（６）の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

上記（１５）「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基としては、例えば、

- 10 (a)水酸基、
(b)カルボキシ基、
(c)アルキル基、
(d)アルコキシ基、
(e)アルキルカルボニルオキシ基（例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカル
15 ボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチ
ルカルボニルオキシまたはtert-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。）、
(f)アルコキシカルボニル基、
(g)アルキル基で置換されたアミノ基、
(h)アルキル基で置換されたカルバモイル基、
20 (i)アルキル基で置換されたスルファモイル基、
(j)アルキル基で置換されたウレイド基、
(k)アルコキシカルボニルオキシ基（例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキ
シカルボニルオキシ、2-プロポキシカルボニルオキシまたはtert-ブチルオキシ
カルボニルオキシ等が挙げられる。）、
25 (l)シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば、シクロペンチルオキシカル
ボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシまたはシクロヘプチルオ
キシカルボニルオキシ等が挙げられる。）、
(m)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基（例えば、フ
30 エニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、
2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフ

エニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2-イソプロポキシフェニル、3-イソプロポキシフェニル等が挙げられる。）、

(n) 5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル、

5 (o) 5-オキソ-2-テトラヒドロフラニル、

(p) 1, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラニル、

(q) テトラヒドロフラニル、

(r) 含窒素飽和ヘテロ環基、

10 (s) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-（フルオロメチル）エトキシ、1-（ジフルオロメチル）-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）

15 、

(t) シクロアルキル基、

(u) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたシクロアルキル基（例えば、2-フルオロシクロプロピル、2-メトキシシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルまたは3-メトキシシクロブチル等が挙げられる。）

20

または(v) ハロゲン原子等が挙げられる。

上記(16)「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」および(17)「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記(15)の「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示されたものが挙げられる

25

。上記(18)「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」における置換基としては、前記(6)の「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

上記(19)「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば

30 (a) アルキル基、

20

(b) アルキルカルボニル基、

(c) アロイル基、

(d) アルキルスルホニル基、

(e) アリールスルホニル基、

5 (f) 置換されてもよいアリール基（置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等が挙げられる。） 、

(g) アルコキシカルボニルメチル（該メチル炭素原子は、1または2つのアルキル基で置換されてもよく、当該メチル炭素原子上の2つのアルキル基が結合して、当該メチル炭素原子と共にシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルを形成してもよい。） 、

10 または(h) アラルキル基等が挙げられる。

また、置換されてもよいアミノ基には、(i) イミドも挙げられる。

上記（20）「置換されてもよいカルバモイル基」における置換基としては、例えば、アルキル基またはシクロアルキル基等が挙げられる。また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、例えば、ピロリジン（該ピロリジンはさらに水酸基で置換されていてもよい。） 、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、または、ピペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、メチル、エチルで置換されていてもよい）等の、炭素、窒素、酸素を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよい。

20 「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、メチルプロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、シクロプロピルメチルカルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはモルホリノカルボニル等が挙げられる。

25 上記（22）「置換されてもよいビニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルキル基等が挙げられる。

置換されたビニル基の具体例としては、例えば1-プロピレン、2-メチル-1-プロピレンまたは2-クロロ-1-プロピレン等が挙げられる。

30 上記（23）「置換されてもよいエチニル基」の置換基としては、例えば、アルキル基またはシクロアルキル基等が挙げられる。

21

置換されたエチニル基の具体例としては、例えばエチリジン、プロピリジン、2-シクロプロピル-1-エチリジン等が挙げられる。

上記(24)「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、

- 5 (a) ハロゲン原子、
- (b) アルコキシ基、
- (c) シクロアルキル基、
- (d) アルコキシカルボニル基

、または(e)置換されてもよいアリール基(置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはアルコキシカルボニル基等が挙げられる。)等が挙げられる。

上記(26)置換されてもよいキノニル基および(27)置換されてもよいイソキノニル基における置換基としては、例えばアルキル基などが挙げられる。

「置換されてもよいアルキルチオ基」、「置換されてもよいアルキルスルフィニル基」、および「置換されてもよいアルキルスルホニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいアルケニル基」または「置換されてもよいアルキニル基」の置換基としては、

- 20 (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) アルキル基、
- (4) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2,2-ジフルオロエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトシキエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。)、
- (5) アルコキシ基、

30 (6) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基(例えば、フル

オロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロ
エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フル
オロー1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジ
フルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エ
5 トキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。
)、

(7) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基またはアロイル
基:

(aa)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基(例えば
10 、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、
sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリ
フルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエト
キシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロー1-(フルオロメチル)エトキシ、
1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エ
15 トキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまた
はエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基(例えば、メチル、エチル、ブ
ロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオ
ロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフ
20 ルオロエチル、2-フルオロー1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフル
オロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。)、

(cc)ハロゲン原子、

(8) シアノ基、

(9) カルボキシ基、

25 (10) アルコキシカルボニル基、

(11) アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、
メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチル
カルバモイル等が挙げられる。)、

(12) アルキルスルホニル基、

30 または(13) フェニルオキシ等が挙げられる。

「置換されてもよいビニル基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基としての(22)「置換されてもよいビニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいエチニル基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基としての(23)「置換されてもよいエチニル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(5)「置換されてもよいシクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) アルキル基、

(4) ハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基で置換されたアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトシキエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルまたはエトキシプロピル等が挙げられる。)、

(5) 以下の(aa)、(bb)または(cc)で置換されてもよいフェニル基:

(aa)ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。)、

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオ

ロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチル等が挙げられる。)、

(cc)ハロゲン原子、

5 (6)シアノ基、

(7)カルボキシ基、

(8)ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシカルボニル、ジフルオロメトキシカルボニル、2, 2-ジフルオロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル等が挙げられる。)、

(9)アルキル基で置換されてもよいカルバモイル基(例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイル等が挙げられる。)、

15 (10)アルキルスルホニル基、

(11)C₁~₃アルキレンジオキシ基、

(12)ホルミル基、

(13)置換されてもよいフェニルオキシ基(置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基等が挙げられる。)、

(14)含窒素飽和ヘテロ環基(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホニルまたはピペラジニル(該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチルまたはプロピルで置換されてもよい)等が挙げられる。)、

(15)水酸基、オキシ基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチルまたはイオプロポキシカルボニルメチル等が挙げられる。)、アルキル基、フルオロアルキル基(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル等が挙げられる。)、アルコキシアルキル基(例えば、メトキシメチル、エトキシメチルまたはイソプロポキシメチル等が挙げられ

る)、シクロアルキルオキシアルキル基(例えば、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチルまたはシクロブチルオキシ等が挙げられる)、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、またはハロゲン原子で置換されてもよいシクロアルキルオキシ基(例えば、3-カルボキシシクロブチルオキシ、3-メトキシカルボニルシクロブチルオキシ、3-エトキシカルボニルブチルオキシ、2-メチルシクロプロピルオキシ、2-フルオロシクロプロピルオキシ、3-メトキシシクロブチルオキシ、3-フルオロシクロブチルオキシ、3, 3-ジフルオロシクロブチルオキシ、または3-(2-フルオロエチル)シクロブチルオキシ等が挙げられる。)、

(16) 水酸基、オキソ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、置換されてもよい含酸素ヘテロ環基(例えば、酸素原子を有する5から6員環の飽和ヘテロ環基等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルなどが挙げられる。置換基としては、例えばハロゲン原子、オキソ基またはアルコキシ基等が挙げられる。)、またはハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、カルボキシメトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、イソプロポキシメトキシ、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロブチルオキシメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ、または1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシ等が挙げられる。)、

(17) ジフルオロメチレンジオキシ、

(18) ハロゲン原子で置換されてもよいアルケニル基(例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニルまたはメチルブテニル等が挙げられる。)、

(19) アルキル基で置換されてもよいアミノ基(例えば、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノまたはジ

エチルアミノ等が挙げられる。）、

(20) 置換されてもよいアルキルカルボニル基（置換基としては、例えばハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基等が挙げられる。）、

5 (21) アルキルカルボニルオキシ基（例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシまたはイソプロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。）、

(22) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロシクロプロピル、2-フルオロシクロブチル、3-フルオロシクロブチルシクロブチル、アダマンチルまたはノルボルニル等が挙げられる。）、

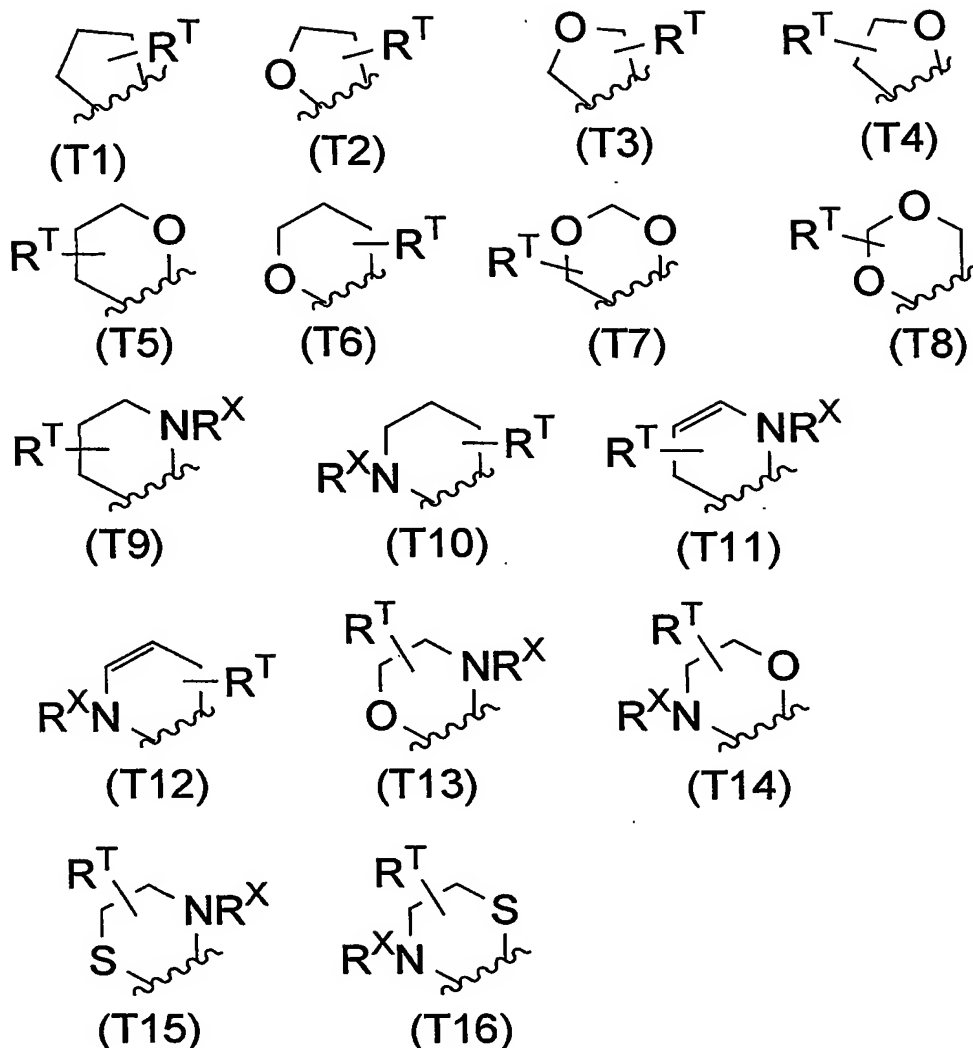
10 (22) フッ素原子で置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基（例えば、シクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニルまたはシクロペンチルカルボニル等が挙げられる。）、

(23) アルキルチオ基、

(24) アルキルスルフィニル基、

15 (25) 置換されてもよいヘテロアリール基（置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、またはハロアルコキシ基等が挙げられる。）、

(26) 下記式 (T1) ~ (T16) で表される基：



(式中、 R^T は、存在しないか、1つまたは複数存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルキル基（置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。）、置換されてもよいアルコキシカルボニル基（置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。）、置換されてもよいアルコキシ基（置換基としては、例えばハロゲン原子またはアルコキシ基等が挙げられる。）、置換されてもよいカルバモイル基（置換基としては、例えばアルキル基等が挙げられる。）、もしくは飽和ヘテロ環基オキシカルボニル基（飽和ヘテロ環基としては、例えば、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子を1つまたは2つ有する、5から6員の飽和ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロジオキソチオ

ピラニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、またはチアゾリジニル等が挙げられる。)を表すか、または2つのR^Tが一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンもしくはブテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。R^{*}は水素原子またはアルキル基を表す。)、
5 または(27)アロイル基等を表す。

「置換されてもよいヘテロアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアラルキルオキシ基」、「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」、「置換されてもよいアリールスルフィニル基」、および「置換されてもよいアリールスルホニル基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアリール基」における置換基として例示されたものが挙げられる。
10
15

「置換されてもよいアルキルカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基としての(24)「置換されてもよいアルキルカルボニル基」における置換基として例示されたものが挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基」の置換基としては、例えば、ハロゲン原子またはアルコキシ基が挙げられる。
20

「置換されてもよいアルコキシ基」および「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(15)「置換されてもよいアルコキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」および「置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(16)「置換されてもよいシクロアルキルオキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。
25

「置換されてもよいアミノ基」の置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」の置換基としての(19)「置換されてもよいアミノ基」における置換基
30

として例示したものが挙げられる。

「置換されてもよいカルバモイル基」の置換基としては、例えば、

(1) アルキル基、

(2) シクロアルキル基、

5 (3) 以下の(aa)、(bb)、(cc)または(dd)で置換されてもよいアリール基、

(aa)ハロゲン原子

(bb)ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、
10 2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエトキシが挙げられる。)

(cc)ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチルまたは1-(ジフルオロメチル)-2, 2-ジフルオロエチルが挙げられる。)

(dd) $C_1 \sim_3$ アルキレンジオキシ基

20 (4) アルキルスルホニル基、

(5) シクロアルキルスルホニル基、

(6) 置換されてもよいアリールスルホニル基 (置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基等が挙げられる。)、

25 (7) アルキルカルボニル基、

(8) アルコキシカルボニル基、

または(9) 置換されてもよいアロイル基 (置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基または $C_1 \sim_3$ アルキレンジオキシ基等が挙げられる。))。

30 「置換されてもよいカルバモイル基」の具体例としては、例えば、カルバモイル

、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、フェニルカルバモイルまたはフェニルメチルカルバモイル等が挙げられる。

また、該カルバモイル基の2個の置換基が結合して、ピロリジン、ピペリジン、
5 モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンオキシド、チオモルホリンジオキシド、またはピペラジン（該ピペラジンの窒素原子は、例えばメチル、エチル、プロピルで置換されてもよい）等の、炭素、窒素、酸素、または硫黄を含んでいてもよい脂肪族ヘテロ環を形成していてもよく、具体的には、例えばピロリジノカルバモイル、ピペリジノカルバモイルまたはモルホリノカルバモイル等が挙げられる。

10 「置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基」の置換基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子、

(2) アルキル基、

(3) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルキル基（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,
15 -ジフルオロエチル、パーフルオロエチルまたはメトキシエチル等が挙げられる。）

(4) アルコキシ基、

(5) ハロゲン原子またはアルコキシ基で置換されたアルコキシ基（例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、
20 エトキシメトキシ、メトシキエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシまたはエトキシプロポキシ等が挙げられる。）

(6) シアノ基、

または(7) オキシソ基等が挙げられる。

25 R^7 、 R^8 、 R^9 または R^{10} が2個存在するときは同一または、異なる炭素上にあつてよい。

2つの R^7 、 R^8 、 R^9 または R^{10} が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビシクロ環を形成することという。

30 2つの R^T が一緒になってメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン

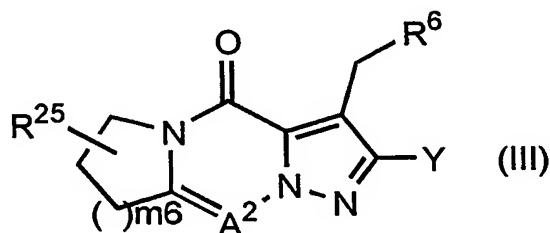
もしくはブテニレンを表し、環を構成する1つまたは2つの炭素原子と結合し新たな環を形成するとは、同一または異なる炭素を介して、スピロ環もしくはビスクロ環を形成することという。

「ハロアルコキシ基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルコキシ基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシ等が挙げられる。

「ハロアルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子で置換された炭素数1から4のアルキル基等が挙げられ、具体的には、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルまたはパーフルオロエチル等が挙げられる。

「 $C_1 \sim 3$ アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシまたはトリメチレンジオキシ等が挙げられる。

「 A^1 と A^2 間の実線および点線が二重結合 ($A^1 = A^2$) を表し、 A^1 が、式 C (R^2) である場合、 R^1 と R^2 が一緒になって、隣接する窒素原子および炭素原子と共に、置換されてもよい4~7員環を形成してもよい」とは、項[1]の一般式(I)で表される化合物が、式(III)：



(式中、 m_6 は0、1、2または3を表し、 R^{25} は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラールキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表す。)で表されることを意味する。

R^{13} における「置換されてもよいアミノ基」、「置換されてもよいカルバモイル基」、「置換されてもよいアルキルカルボニル基」、「置換されてもよいフェニル基」および「置換されてもよいヘテロアリール基」は、それぞれ前記「置換され

てもよいアリール基」における置換基として説明したものが挙げられる。

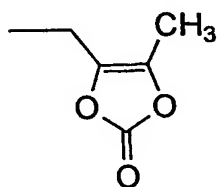
R^{24} における「置換されてもよいカルバモイル基」、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」および「置換されてもよいアルキルカルボニル基」は、それぞれ前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基として説明したものが挙げられる。

R_c における「置換されてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルコキシ基またはシクロアルキル基が挙げられる。

R_c における「置換されてもよいヘテロアリール基」および「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」における置換基としては、前記「置換されてもよいアルキル基」における置換基としての、(7)「置換されてもよいヘテロアリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明化合物(I)を再生することができるもの、具体的には、例えば式(I)で表される化合物のアミノ基が、 $-NHQ$ に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、 Q としては、以下のものが挙げられる。

(1)



(2) $-COR^{20}$

(3) $-COO-CR^{21}(R^{22})-OCOR^{23}$

(4) $-COOR^{24}$

[式中、 R^{20} は水素原子、アルキル基、または置換されてもよいアリール基を表す。 R^{21} および R^{22} は独立して水素原子またはアルキル基を表す。 R^{23} は水素原子、アルキル、アリール基またはベンジル基を表す。 R^{24} は、アルキル基またはベンジル基を表す。]

好ましい Q としては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましい

ものとして、 R^{21} が水素原子であり、 R^{22} が水素原子、メチルまたはエチルであり、 R^{23} が水素原子、メチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、常法に従って製造することができる(例えばJ. Med. Chem. 35, 4727 (1992)、WO 01/40180等)。また、プロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発 第7巻 分子設計」第163頁から第198頁に記載されているような、生理的

5 条件的条件で元の化合物に変化するものであってもよい。

「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、

10 メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸塩またはアスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

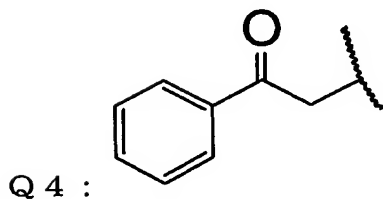
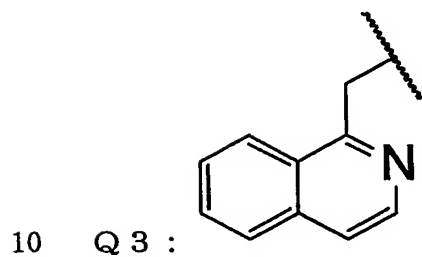
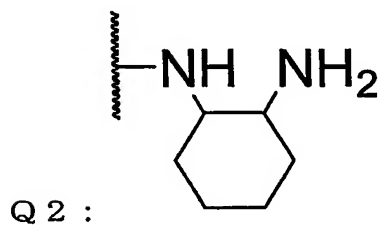
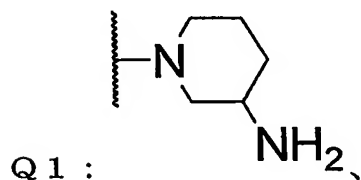
また、本発明には、式(I)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩が含まれる。また、これらの水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本発明は、本発明化合物(I)のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

15

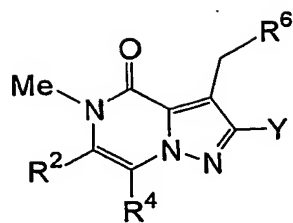
次に本発明の化合物を例示するが、本発明化合物はこれらに限定されない。

本発明の二環性ピラゾール誘導体の好ましい例として、下記の二環性ピラゾール誘導体が例示出来る。なお、下記表中の例示化合物において、記載の簡略化のために次の略語を使用することもある。

- Ph : フェニル基、Et : エチル基、Me : メチル基、n-Pr : n-プロピル基、
 5 i-Pr : イソプロピル基、n-Bu : n-ブチル基、t-Bu : tert-ブチル基、cycpro
 : シクロプロピル基、cycbu : シクロブチル基、etoet : エトキシエチル基

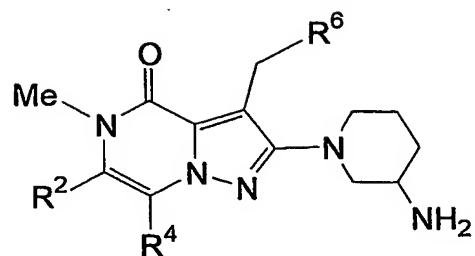


35



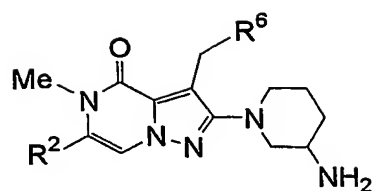
No.	R ⁶	Y	R ²	R ⁴
1		Q1	H	H
2		Q2	H	H
3		Q1	H	H
4		Q1	H	H
5		Q1	H	H
6		Q1	H	H
7		Q1	H	H
8		Q1	H	H
9		Q1	H	H
10		Q1	H	H
11		Q1	H	H
12		Q1	Me	H
13		Q1	Me	H

36



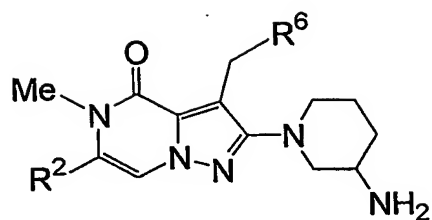
No.	R ⁶	R ²	R ⁴	No.	R ⁶	R ²	R ⁴
14		H	Me	21		H	CF ₃
15		H	Me	22		CF ₃	H
16		Me	Me	23		CN	H
17		Me	Et	24		C(O)Me	H
18		CF ₃	H	25		Et	H
19		CF ₃	H	26		Et	H
20		Me	CF ₃				

37



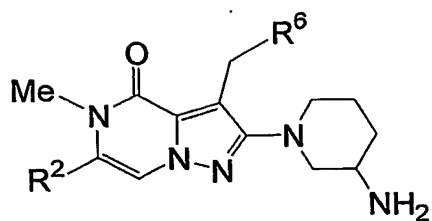
No.	R ⁶	R ²	No.	R ⁶	R ²
27		Et	40		CO ₂ Me
28		i-Pr	41		CO ₂ Et
29		cycpro	42		CO ₂ Et
30		cycpro	43		C(O)NH ₂
31			44		C(O)NMe ₂
32			45		C(O)NEt ₂
33			46		C(O)NH ₂
34			47		C(O)NEt ₂
35			48		CN
36			49		COOH
37			50		t-BuOC(O)
38			51		
39			52		

38



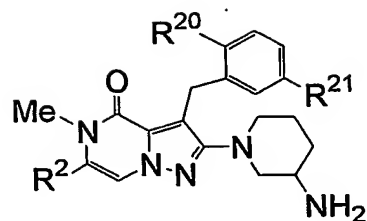
No.	R ⁶	R ²	No.	R ⁶	R ²
53			66		
54			67		
55			68		
56			69		
57			70		
58			71		
59			72		
60			73		
61			74		
62			75		
63			76		
64			77		
65			78		

39



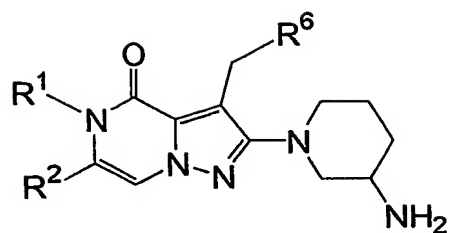
No.	R ⁶	R ²	No.	R ⁶	R ²
79			92		
80			93		
81			94		
82			95		
83			96		
84			97		
85			98		
86			99		
87			100		
88			101		
89			102		
90			103		
91			104		

40



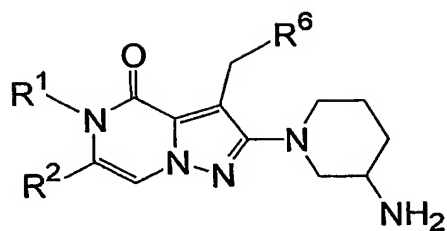
No.	R ²	R ²⁰	R ²¹	No.	R ²	R ²⁰	R ²¹
105		Cl	H	118		Cl	F
106		Cl	F	119		Me	F
107		Me	F	120		Cl	H
108		Cl	H	121		Cl	F
109		Cl	F	122		Me	F
110		Me	F	123		Me	F
111		Cl	H	124		Cl	H
112		Cl	F	125		Cl	F
113		Me	F	126		Me	F
114		Cl	H	127		Cl	H
115		Cl	F	128		Cl	F
116		Me	F	129		Cl	H
117		Cl	H	130		Cl	F

41

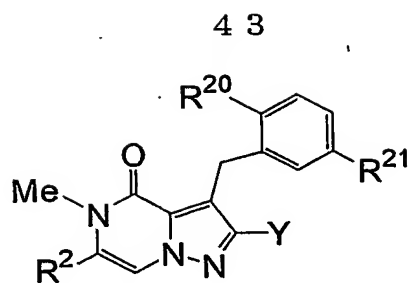


No.	R ⁶	R ²	R ¹
131		H	
132		Me	Q4
133		CF ₃	
134		C(O)Me	
135		CN	
136		CF ₃	
137		H	
138		CH ₃	
139		CN	
140		C(O)Me	
141		CN	
142		CF ₃	
143		H	

42

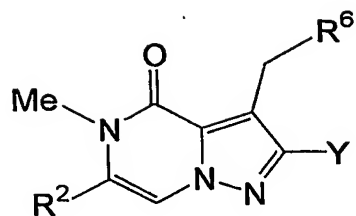


No.	R ⁶	R ²	R ¹
144		Me	
145		CF ₃	
146		C(O)Me	
147		CN	
148		CF ₃	
149		H	
150		Me	
151		Me	
152		C(O)Me	
153		CN	
154		CF ₃	
155		CN	
156		CF ₃	



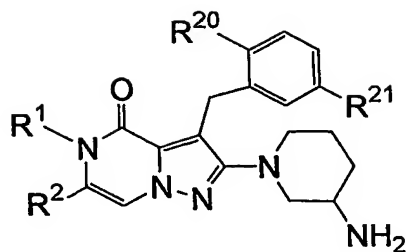
No.	R ²	Y	R ²⁰	R ²¹
157	H		Cl	H
158	Me		Cl	F
159	Et		Me	F
160	C(O)Me		Cl	H
161	CN		Cl	F
162	CF ₃		Me	F
163	H		Cl	H
164	Me		Cl	F
165	Et		Me	F
166	C(O)Me		Cl	H
167	CN		Cl	F
168	CF ₃		Me	F
169	H		Cl	H

44



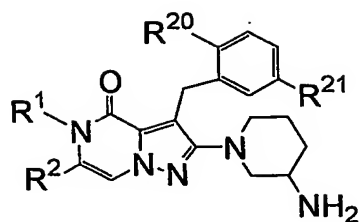
No.	R ⁶	R ²	Y	No.	R ⁶	R ²	Y
170		Me		176		Me	
171		Et		177		Me	
172		C(O)Me		178		C(O)Me	
173		CN		179		CN	
174		CF ₃		180		CF ₃	
175		H		181		CN	
				182		CF ₃	

45



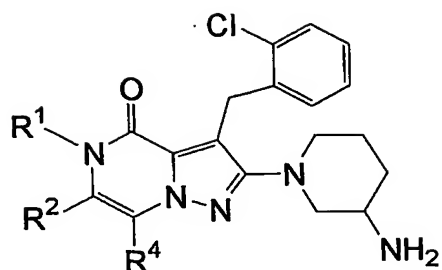
No.	R ²	R ¹	R ²⁰	R ²¹
183	CO ₂ Me	H	Cl	F
184	CO ₂ Me	CH ₃	Cl	F
185	CO ₂ Et	H	Me	F
186	CO ₂ Et	CH ₃	Cl	F
187	CO ₂ Et	H	Cl	H
188	t-BuOC(O)	H	Cl	F
189	i-PrOC(O)	H	Cl	H
190	i-PrOC(O)	H	Cl	F
191	CO ₂ Et		Cl	H
192	CO ₂ Me	Q4	Cl	F
193	CO ₂ Et		Cl	H
194	CO ₂ Me		Cl	F
195	CO ₂ Et		Cl	H

46



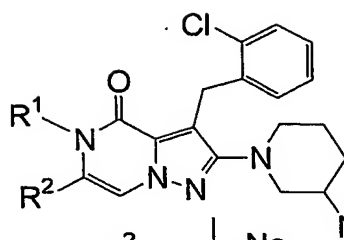
No.	R ²	R ¹	R ²⁰	R ²¹
196	i-PrOC(O)		Cl	H
197	CO ₂ Me		Cl	F
198	CO ₂ Et		Cl	H
199	CO ₂ Me		Cl	F
200	i-PrOC(O)		Cl	H
201	CO ₂ Et		Cl	F
202	CO ₂ Me		Cl	F
203	i-PrOC(O)		Me	F
204	CO ₂ Me		Cl	H
205	i-PrOC(O)		Cl	F
206	CO ₂ Me		Cl	H
207	CO ₂ Et		Cl	H
208	i-PrOC(O)		Cl	F

47



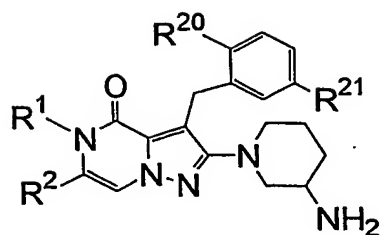
No.	R ¹	R ²	R ⁴	No.	R ¹	R ²	R ⁴
209	CH ₂ CO ₂ Me	H	H	222	CH ₂ CO ₂ Me		H
210	CH ₂ CO ₂ Me	Me	H	223	CH ₂ CO ₂ Me		H
211	i-PrOC(O)CH ₂	CN	H	224	CH ₂ CO ₂ Me		H
212	CH ₂ CO ₂ Me	CF ₃	H	225	CH ₂ CO ₂ Me	Ph	H
213	CH ₂ CO ₂ Et	C(O)Me	H	226	CH ₂ CO ₂ Et	Ph	H
214	CH ₂ CO ₂ H	H	H	227	Me	PhO	H
215	CH ₂ CO ₂ H	Me	H	228	CH ₂ CO ₂ Me	PhO	H
216		H	H	229	Me	PhS	H
217		Me	H	230	CH ₂ CO ₂ Me	PhS	H
218		Me	H	231	Me	PhS(O) ₂	H
219		H	H	232	CH ₂ CO ₂ Me	PhS(O) ₂	H
220		H	H	233		Me	H
221	CH ₂ CO ₂ Me		H	234	CH ₂ CO ₂ Et	Me	Me

48



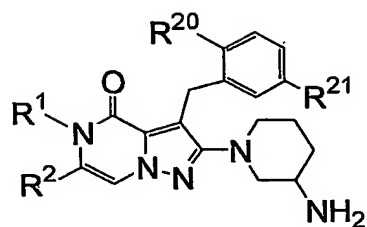
No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
235	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Ph	250	CH ₂ CO ₂ NH ₂	CO ₂ Et
236	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Me	251	CH ₂ CO ₂ Me	
237	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	CN	252	CH ₂ CO ₂ Me	
238	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	CF ₃	253	CH ₂ CO ₂ Me	
239	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	C(O)Me	254		CO ₂ Me
240	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	H	255	CH ₂ CO ₂ Me	CO ₂ NH ₂
241	(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	H	256	CH ₂ CO ₂ Me	CO ₂ NMe ₂
242	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	C(O)Ph	257	H	
243	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	Ph	258		H
244	CH ₂ CO ₂ H	Ph	259		Me
245	Me		260		Me
246	Me				
247	Me				
248	CH ₂ CO ₂ Me	CO ₂ Me			
249	CH ₂ CO ₂ NH ₂	CO ₂ Me			

49



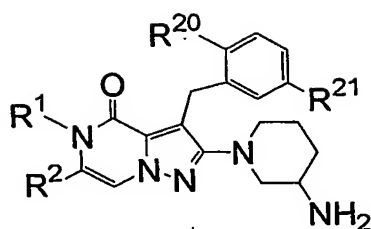
No.	R ¹	R ²	R ²⁰	R ²¹
261		Ph	Me	H
262		Me	Cl	H
263		CN	Me	F
264		CF ₃	Cl	F
265		C(O)Me	Me	H
266		H	Cl	H
267		Ph	Me	F
268		Me	Cl	F
269		H	Me	H
270		CN	Cl	H
271		H	Me	F
272	H		Cl	F
273	H		Me	H

50



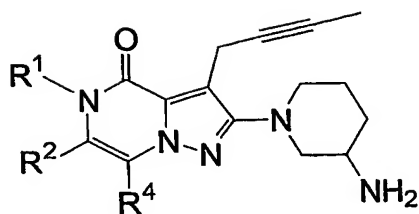
No.	R ¹	R ²	R ²⁰	R ²¹
274	Me		Me	H
275	Me		Cl	H
276	Me		Me	F
277	Me		Cl	F
278		CO ₂ Me	Me	H
279		CO ₂ Me	Cl	H
280		CO ₂ Et	Me	F
281		CO ₂ Me	Cl	F
282		Ph	Me	H
283		Et	Cl	H
284		CN	Me	F
285		CF ₃	Cl	F
286		C(O)Me	Me	H

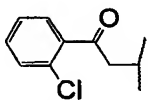
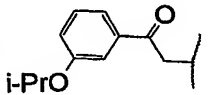
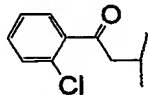
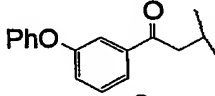
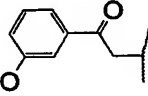
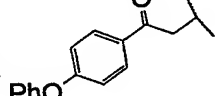
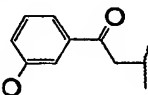
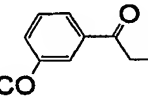
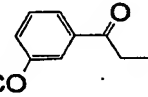
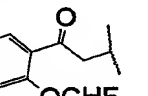
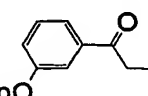
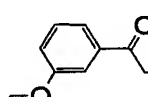
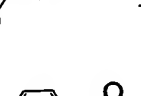
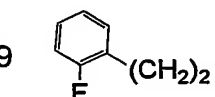
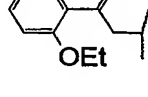
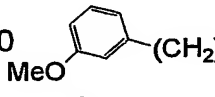
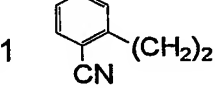
51



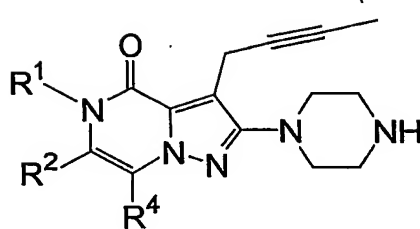
No.	R ²	R ¹	R ²⁰	R ²¹	No.	R ²	R ¹	R ²⁰	R ²¹
287	CO ₂ Me	H	Me	H	314	CO ₂ Me	H	Br	F
288	COOH	H	Me	H	315	COOH	Me	Br	F
289	CO ₂ Et	Me	Me	H	316	CO ₂ Et	Me	Br	F
290	COOH	H	Cl	F	317	COOH	H	Cl	Cl
291	COOH	H	Cl	H	318	CO ₂ Me	H	Cl	Cl
292	COOH	H	CN	H	319	COOH	H	Me	Cl
293	CO ₂ Me	H	CN	H	320	CO ₂ Me	H	Me	Cl
294	COOH	H	CN	F	321	COOH	H	CN	Cl
295	CO ₂ Et	H	CN	F	322	CO ₂ Me	H	CN	Cl
296	COOH	H	OMe	H	323	COOH	H	OMe	Cl
297	CO ₂ Me	H	OMe	H	324	CO ₂ Me	H	OMe	Cl
298	COOH	H	OMe	F	325	CO ₂ Et	H	OMe	Cl
299	CO ₂ Me	H	OMe	F	326	CO ₂ cycpro	H	Cl	F
300	COOH	Me	CF ₃	H	327	CO ₂ cycbu	H	Cl	F
301	i-PrOC(O)	H	CF ₃	H	328	CO ₂ CH(Et)(Me)	H	Cl	F
302	COOH	H	CF ₃	F	329	CO ₂ CH ₂ cycpro	H	Cl	F
303	CO ₂ Me	H	CF ₃	F	330	CO ₂ CH ₂ CH(Me) ₂	H	Cl	F
304	COOH	H	CF ₃	Cl	331	CO ₂ Et	H	OMe	F
305	CO ₂ Me	H	CF ₃	Cl	332	i-PrOC(O)	H	OMe	F
306	COOH	H	CHF ₂	H	333	CO ₂ cycpro	H	OMe	F
307	CO ₂ Et	H	CHF ₂	H	334	CO ₂ CH ₂ CH(Me) ₂	H	OMe	F
308	COOH	H	OCHF ₂	H	335	CO ₂ Et	H	OMe	H
309	CO ₂ Me	H	OCHF ₂	H	336	i-PrOC(O)	H	OMe	H
310	COOH	H	Br	H	337	CO ₂ cycpro	H	OMe	H
311	CO ₂ Me	H	Br	H	338	CO ₂ CH ₂ CH(Me) ₂	H	OMe	H
312	CO ₂ Et	H	Br	H					
313	COOH	H	Br	F					

52



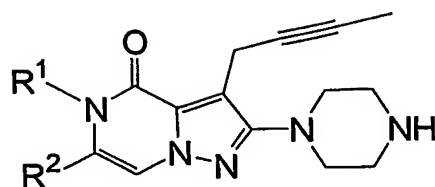
No.	R ¹	R ²	R ⁴	No.	R ¹	R ²	R ⁴
339		COOH	H	350		CO ₂ Et	H
340		CO ₂ Me	H	351		COOH	H
341		COOH	H	352		COOH	H
342		CO ₂ Et	H	353	Q3	CN	etoet
343		COOH	H	354	Q4	COOH	H
344		CO ₂ Me	H	355	Q4	CO ₂ Me	H
345		CN	etoet	356	Q4	CN	etoet
346		CN	H	357	Q3	COOH	H
347		COOH	H	358	Q3	CO ₂ Me	H
348		COOH	H	359		CN	etoet
349		CO ₂ Me	H	360		COOH	H
				361		CO ₂ Me	H

53



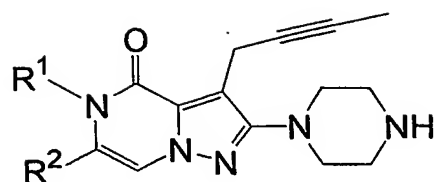
No.	R ¹	R ²	R ⁴	No.	R ¹	R ²	R ⁴
362		CN	etoet	374		CN	H
363		COOH	H	375	Q4	COOH	etoet
364		CO ₂ Me	H	376	Q4	CO ₂ Et	etoet
365		CN	etoet	377	Q3	COOH	etoet
366		COOH	H	378	Q3	CO ₂ Et	etoet
367		CO ₂ Me	H	379	Q3	H	H
368		CN	etoet	380		H	H
369		COOH	H	381	Q4	CN	etoet
370		CO ₂ Me	H	382	Q4	C(O)Me	H
371		CN	H	383	Q4	H	etoet
372		COOH	H	384	Q3	H	etoet
373		CO ₂ Me	H	385		H	etoet

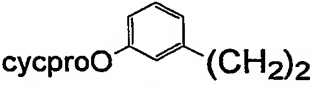
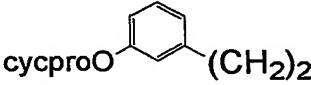
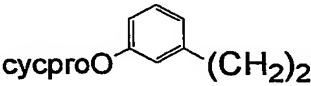
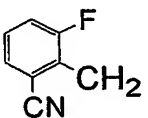
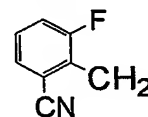
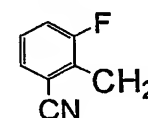
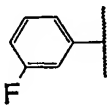
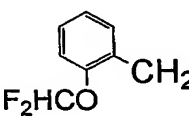
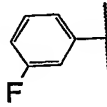
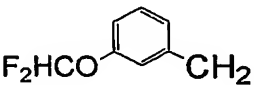
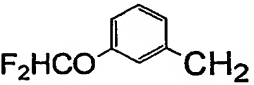
54



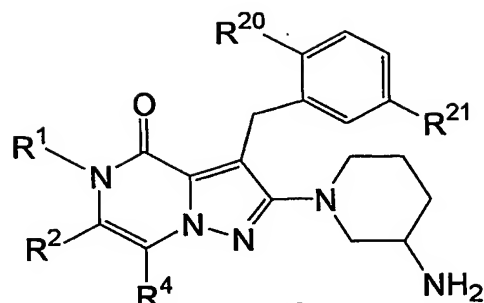
No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
386		COOH	397		CO ₂ Et
387		CO ₂ Me	398		COOH
388		COOH	399		COOH
389		CO ₂ Et	400	Q4	CN
390		COOH	401	Q4	COOH
391		CO ₂ Me	402	Q4	CO ₂ Me
392		CN	403	Q4	CN
393		CN	404	Q3	COOH
394		COOH	405	Q3	CO ₂ Me
395		COOH	406		CN
396		CO ₂ Me	407		COOH
			408		CO ₂ Me

5 5



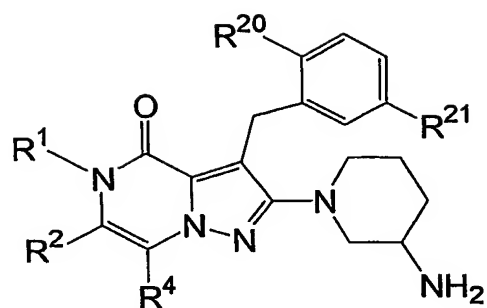
No.	R ¹	R ²	No.	R ¹	R ²
409	Ph(CH ₂) ₂	CN	421	Q4	Me
410	Ph(CH ₂) ₂	COOH	422	Q3	etoet
411	Ph(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	423	Q4	Me
412	 (CH ₂) ₂	CN	424	Q3	etoet
413	 (CH ₂) ₂	i-PrOC(O)	425	Q3	C(O)Me
414	 (CH ₂) ₂	CO ₂ Et	426	Q4	CF ₃
415		CN	427	Q3	CF ₃
416		COOH	428	Q4	CHF ₂
417		CO ₂ Et	429	Q4	
418		CN	430		CN
419		i-PrOC(O)	431	Q4	C(O)Ph
420		COOH	432	Q3	cycpro

5 6



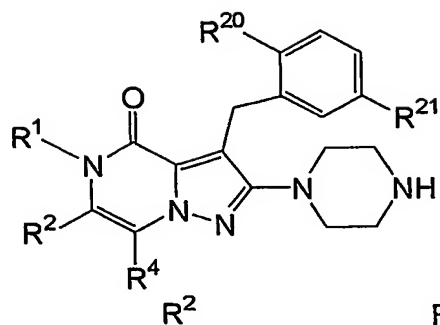
No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ²⁰	R ²¹
433	H	CO ₂ Me	Cl	Cl	F
434		CO ₂ Me	Cl	Cl	F
435	H	COOH	Cl	Cl	F
436		COOH	Cl	Cl	F
437	Q3	CO ₂ Me	Me	CN	H
438	Q3	CO ₂ Me	Me	Cl	F
439	H	CO ₂ Me	Me	Cl	F
440		CN	Cl	Cl	F
441	H	COOH	etoet	Cl	F
442	H	CO ₂ Et	etoet	Cl	F
443	H	COOH	etoet	OMe	H
444	H	CO ₂ Et	etoet	OMe	H
445	H	CN	etoet	Cl	F

57



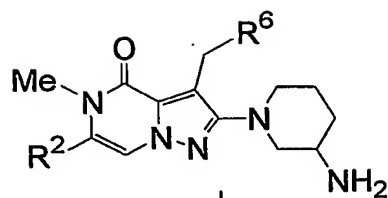
No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ²⁰	R ²¹
446	H	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	Cl	F
447		CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Et	Cl	F
448	H	COOH	CH ₂ CO ₂ H	Cl	F
449		COOH	MeNHC(O)CH ₂	Cl	F
450	Me	CO ₂ Me		CN	H
451	Q3	CO ₂ Me		Cl	F
452	H	CO ₂ Me		Cl	F
453		CN	CH ₂ C(O)NHPh	Cl	F
454		COOH		Cl	F
455	Me	CO ₂ Me	etoet	CN	H
456	Q3	CO ₂ Me		Cl	F
457	H	CO ₂ Me		Cl	F
458		CN		Cl	F

58



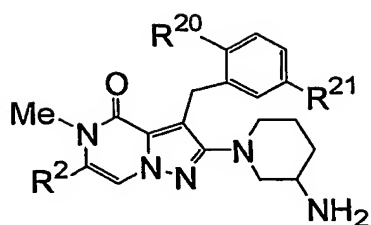
No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ²⁰	R ²¹
459	H	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	Cl	F
460		CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Et	Cl	F
461	H	COOH	CH ₂ CO ₂ H	Cl	F
462		COOH	CH ₂ C(O)NHMe	Cl	F
463	Me	CO ₂ Me		CN	H
464	Q3	CO ₂ Me		Cl	F
465	H	CO ₂ Me		Cl	F
466		CN	CH ₂ C(O)NHPh	Cl	F
467		COOH		Cl	F
468	Me	CO ₂ Me	etoet	CN	H
469	Q3	CO ₂ Me		Cl	F
470	H	CO ₂ Me		Cl	F
471		CN		Cl	F

59



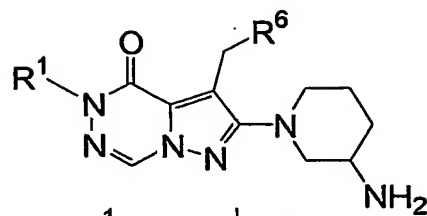
No.	R ⁶	R ²	No.	R ⁶	R ²
472		C(O)NH ₂	486		C(O)NMeS(O) ₂ Me
473		C(O)NHMe	487		
474		C(O)NMe ₂	488		C(O)NHS(O) ₂ Ph
475			489		
476			490		
477			491		C(O)NHC(O)Me
478			492		i-PrC(O)NHC(O)
479			493		C(O)NHCO ₂ Et
480			494		C(O)NMeC(O)Ph
481			495		
482			496		
483			497		
484					
485		C(O)NHS(O) ₂ Me			

60



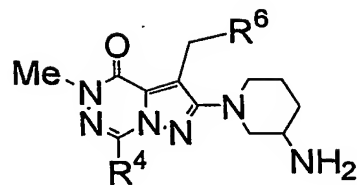
No.	R ²	R ²⁰	R ²¹	No.	R ²	R ²⁰	R ²¹
498		Cl	H	511	CH ₂ CO ₂ H	Cl	F
499		Cl	F	512	CH ₂ C(O)NH ₂	Me	F
500		Me	F	513		Cl	H
501		Cl	H	514		Cl	F
502		Cl	F	515	i-PrOCH ₂	Me	F
503		Me	F	516		Me	F
504		Cl	H	517		Cl	H
505		Cl	F	518	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	Cl	F
506		Me	F	519	(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	Me	F
507		Cl	H	520	C(O)(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	Cl	H
508		Cl	F	521	i-PrOC(O)CH ₂ CH ₂	Cl	F
509		Me	F	522	(CH ₂) ₂ C(O)Ph	Cl	H
510		Cl	H	523		Cl	F

61



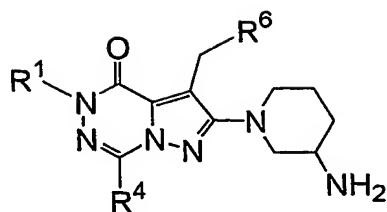
No.	R ⁶	R ¹	No.	R ⁶	R ¹
524		PhCH ₂	537		
525			538		
526			539		
527			540		
528			541		
529			542		
530		Ph(CH ₂) ₂	543		
531			544		
532			545		
533			546		
534		Q4	547		Ph(CH ₂) ₃
535			548		Q3
536			549		Q3

62

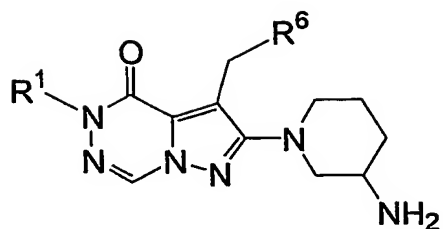


No.	R ⁶	R ⁴	No.	R ⁶	R ⁴
550		H	563		n-Pr
551		Me	564		n-Pr
552		H	565		n-Bu
553		H	566		MeO
554		Me	567		MeO
555		H	568		EtO
556		CF ₃	569		Me ₂ N
557		CF ₃	570		Me ₂ N
558		CF ₃	571		CO ₂ Me
559		Me	572		CO ₂ Me
560		CF ₃	573		CO ₂ Et
561		Et	574		COOH
562		Et	575		COOH

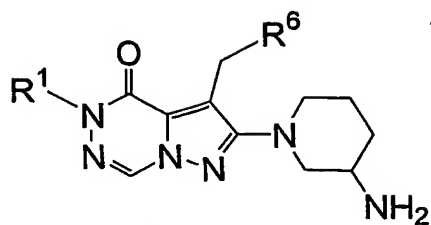
63



No.	R ⁶	R ⁴	R ¹	No.	R ⁶	R ⁴	R ¹
576		Me		589		CO ₂ H	Q4
577		Me	PhC(O)CH ₂	590		CO ₂ H	
578		Me		591		CO ₂ H	Q3
579		CF ₃		592		CN	
580		CF ₃		593		CN	
581		CF ₃		594		CN	
582		CF ₃		595		CN	
583		CHF ₂	Q3	596		OMe	Q3
584		CHF ₂		597		OPh	
585		CO ₂ Me		598		OPh	
586		CO ₂ Me	Q4	599		OMe	
587		CO ₂ Me		600		C(O)Me	Q3
588		CO ₂ Et		601		C(O)Ph	

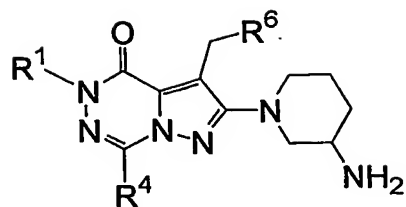


No.	R ⁶	R ¹	No.	R ⁶	R ¹
602			615		
603			616		
604			617		
605			618		
606			619		
607			620		
608			621		
609			622		
610			623		
611			624		
612			625		
613			626		
614			627		



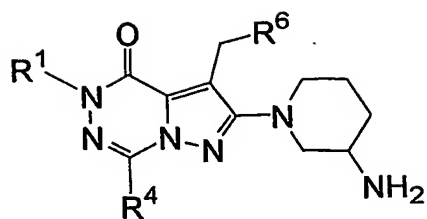
No.	R ⁶	R ¹	No.	R ⁶	R ¹
628			641		
629			642		
630			643		
631			644		
632			645		
633			646		
634			647		
635			648		
636			649		
637			650		
638			651		
639			652		
640			653		

66



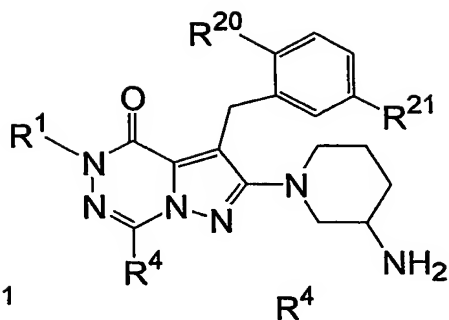
No.	R ⁶	R ⁴	R ¹
654		Me	
655		Me	
656		Me	
657		CF ₃	
658		CF ₃	Q3
659		CF ₃	
660		CF ₃	
661		CHF ₂	
662		CHF ₂	
663		CO ₂ Me	
664		CO ₂ Et	Q3
665		CO ₂ H	Q3
666		CO ₂ H	

67



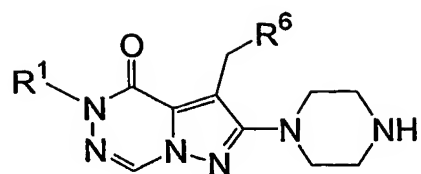
No.	R ⁶	R ⁴	R ¹
667		CH ₂ OH	
668		CH ₂ OMe	
669		CH ₂ OMe	
670		CN	
671		CN	
672		CH ₂ CO ₂ Me	
673		CH ₂ CO ₂ H	Q3
674		OMe	
675		OEt	
676		OEt	
677		OPh	
678		C(O)Me	Q3
679		C(O)Ph	

68



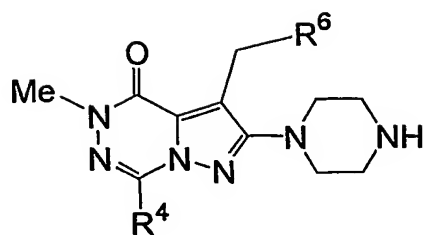
No.	R ¹	R ⁴	R ²⁰	R ²¹
680	H	CH ₂ CO ₂ Me	Cl	F
681	Q4	CH ₂ CO ₂ Et	Cl	F
682	Me	CH ₂ CO ₂ H	Cl	F
683		CH ₂ C(O)NHMe	Cl	F
684			CN	H
685	Q3		Cl	F
686			Cl	F
687	(CH ₂) ₂ Ph	CH ₂ C(O)NHPh	Cl	F
688			Cl	F
689		etoet	CN	F
690	Q3		CN	H
691			Cl	F
692			Cl	F

69



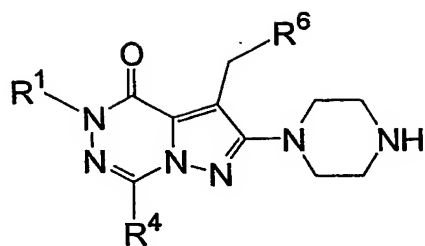
No.	R ⁶	R ¹	No.	R ⁶	R ¹
693		PhCH ₂	706		
694			707		
695			708		
696			709		
697			710		
698			711		
699		Ph(CH ₂) ₂	712		
700			713		
701			714		
702			715		
703		PhC(O)CH ₂	716		Ph(CH ₂) ₃
704			717		Q3
705			718		Q3

70



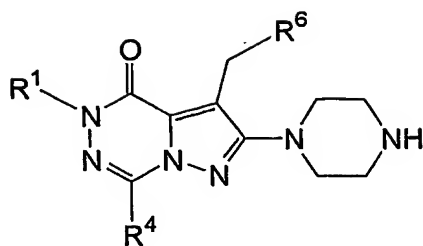
No.	R ⁶	R ⁴	No.	R ⁶	R ⁴
719		H	732		CH ₂ CO ₂ Me
720		H	733		CH ₂ CO ₂ Me
721		Me	734		CH ₂ CO ₂ Et
722		Me	735		CH ₂ CO ₂ H
723		CF ₃	736		CH ₂ C(O)NHMe
724		CF ₃	737		
725		OMe	738		
726		OMe	739		etoet
727		CO ₂ Me	740		
728		CO ₂ Me	741		
729		CO ₂ Et	742		
730		CO ₂ H	743		
731		CO ₂ H	744		

71



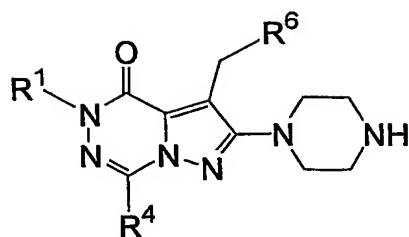
No.	R ⁶	R ⁴	R ¹
745		Me	
746		Me	Q4
747		CF ₃	
748		CF ₃	
749		CO ₂ Me	
750		CO ₂ Me	
751		CO ₂ Et	
752		CO ₂ H	Q3
753		CN	
754		OMe	
755		OPh	Q4
756		C(O)Me	
757		C(O)Ph	

72



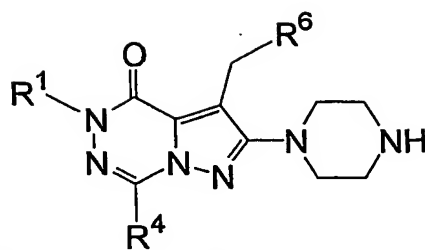
No.	R ⁶	R ⁴	R ¹
758		CH ₂ CO ₂ Me	Q4
759		CH ₂ CO ₂ Me	
760		CH ₂ CO ₂ Et	Q3
761		CH ₂ CO ₂ H	
762		CH ₂ CO ₂ H	
763		CH ₂ C(O)NHMe	
764			
765			PhC(O)CH ₂
766		etoet	
767			
768			
769			Q3
770			

73



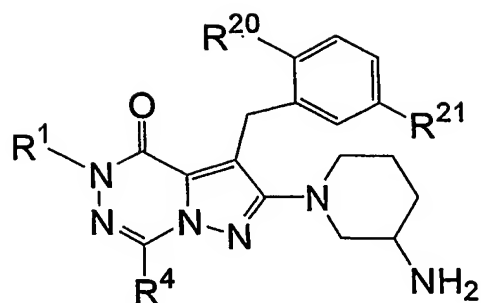
No.	R ⁶	R ⁴	R ¹
771		Me	
772		Me	
773		CF ₃	
774		CF ₃	
775		CO ₂ Me	Q3
776		CO ₂ Me	
777		CO ₂ Et	
778		CO ₂ H	
779		CN	
780		OMe	
781		OPh	Q3
782		C(O)Me	Q3
783		C(O)Ph	

74



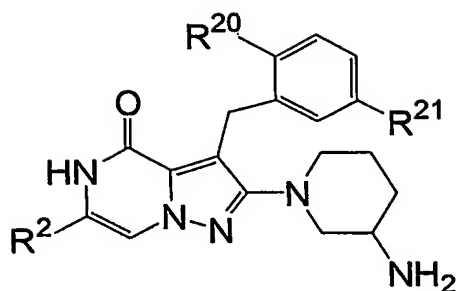
No.	R ⁶	R ⁴	R ¹
784		CH ₂ CO ₂ Me	
785		CH ₂ CO ₂ Me	
786		CH ₂ CO ₂ Et	
787		CH ₂ CO ₂ H	
788		CH ₂ CO ₂ H	
789		CH ₂ C(O)NH ₂	
790			Q3
791			
792		etoet	
793			
794			
795			Q3
796			

75



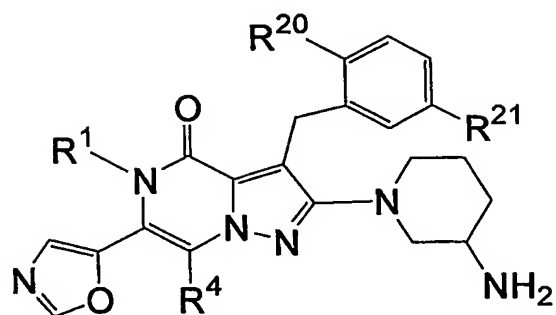
No.	R ¹	R ⁴	R ²⁰	R ²¹	No.	R ¹	R ⁴	R ²⁰	R ²¹
797	H	H	CN	H	813	Q4	etoet	Cl	F
798	Me	H	CN	H	814	Q3	etoet	Cl	F
799	Me	Me	CN	H	815	H	H	Me	H
800	Me	etoet	CN	H	816	Me	H	Me	H
801	Q4	H	CN	H	817	Me	Me	Me	H
802	Q3	H	CN	H	818	Me	etoet	Me	H
803	Q4	etoet	CN	H	819	Q4	H	Me	H
804	Q3	etoet	CN	H	820	Q3	H	Me	H
805	H	H	OMe	H	821	Q4	etoet	Me	H
806	Me	H	OMe	H	822	Q3	etoet	Me	H
807	Me	Me	OMe	H	823	Me	Me	Me	F
808	Me	etoet	OMe	H	824	Me	etoet	Me	F
809	Q4	H	OMe	H	825	Q4	H	Me	F
810	Q3	H	OMe	H	826	Q3	H	Me	F
811	Q4	etoet	OMe	H	827	Q4	etoet	Me	F
812	Q3	etoet	OMe	H	828	Q3	etoet	Me	F

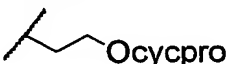
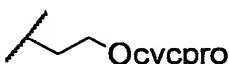
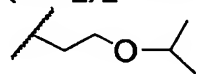
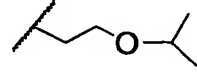
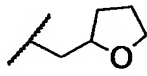
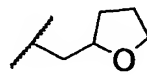
7 6

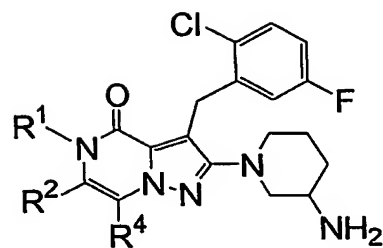
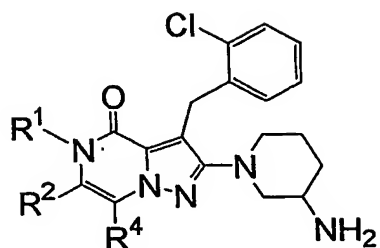


No.	R ²	R ²⁰	R ²¹	No.	R ²	R ²⁰	R ²¹
829	CO ₂ Ph	Cl	F	850	CO ₂ CH ₂ Ph	OMe	H
830	CO ₂ CH ₂ Ph	Me	F	851	t-BuOC(O)	OMe	H
831	t-BuOC(O)	Me	H	852	CO ₂ Ph	OMe	H
832	i-PrOC(O)	Me	H	853	n-PrOC(O)	OMe	H
833	CO ₂ Ph	Me	H	854	C(O)OCH(Me)(Et)	OMe	H
834	CO ₂ CH ₂ Ph	Me	H	855	C(O)OCH ₂ cycpro	OMe	H
835	CO ₂ Et	Me	H	856	n-PrOC(O)	CN	H
836	C(O)Ocycpro	Me	H	857	t-BuOC(O)	CN	H
837	C(O)OCH(Me)(Et)	Me	H	858	i-PrOC(O)	CN	H
838	C(O)OCH ₂ CH(Me) ₂	Me	H	859	CO ₂ Ph	CN	H
839	C(O)OCH ₂ cycpro	Me	H	860	CO ₂ Me	CN	F
840	CO ₂ H	Me	F	861	CO ₂ Et	CN	H
841	t-BuOC(O)	Me	F	862	C(O)Ocycpro	CN	H
842	i-PrOC(O)	Me	F	863	C(O)OCH(Me)(Et)	CN	H
843	CO ₂ Ph	Me	F	864	C(O)OCH ₂ CH(Me) ₂	CN	H
844	CO ₂ Me	Me	F	865	C(O)OCH ₂ cycpro	CN	H
845	CO ₂ Et	Me	F	866	C(O)OCH ₂ cycbu	Me	H
846	C(O)Ocycpro	Me	F	867	C(O)OCH ₂ cycbu	Me	F
847	C(O)OCH(Me)(Et)	Me	F	868	C(O)OCH ₂ cycbu	CN	H
848	C(O)OCH ₂ CH(Me) ₂	Me	F	869	C(O)OCH ₂ cycbu	OMe	H
849	C(O)OCH ₂ cycpro	Me	F				

77

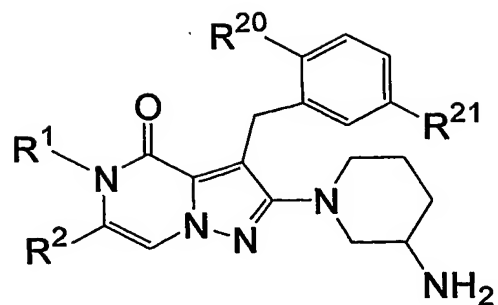


No.	R ¹	R ⁴	R ²⁰	R ²¹	No.	R ¹	R ⁴	R ²⁰	R ²¹
870	H	H	Cl	F	884	H	Me	Cl	F
871	Me	H	CN	F	885	Me	Me	Cl	F
872	H	H	MeO	H	886	H	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CHF ₂	Cl	F
873	Me	H	MeO	H	887	Me	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CHF ₂	Cl	F
874	Q3	H	Cl	F	888	H	 Ocycpro	Cl	F
875	Q4	H	Cl	F	889	Me	 Ocycpro	Cl	F
876	H	H	CN	H	890	H	(CH ₂) ₂ OMe	Cl	F
877	Me	H	CN	H	891	Me	(CH ₂) ₂ OMe	Cl	F
878	H	H	MeO	F	892	H		Cl	F
879	Me	H	MeO	F	893	Me		Cl	F
880	Me	etoet	Cl	F	894	H	etoet	Me	H
881	Me		Cl	F	895	Me	etoet	Me	H
882	H	etoet	Cl	F	896	H	etoet	Me	F
883	H		Cl	F	897	Me	etoet	Me	F
					898	H	H	Me	H
					899	Me	H	Me	H



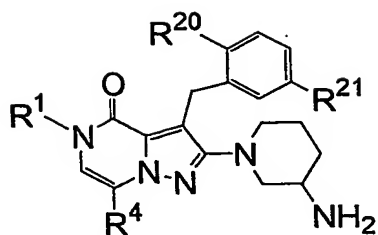
No.	R ¹	R ²	R ⁴	No.	R ¹	R ²	R ⁴
900	H	CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Me	925	H	CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Me
901	Me	CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Me	926	Me	CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Me
902	Me	CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et	927	Me	CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et
903	H	i-PrOC(O)	CH ₂ CO ₂ Me	928	H	i-PrOC(O)	CH ₂ CO ₂ Me
904	H	i-PrOC(O)	CH ₂ CO ₂ Et	929	H	i-PrOC(O)	CH ₂ CO ₂ Et
905	H	i-PrOC(O)	i-PrOC(O)CH ₂	930	H	i-PrOC(O)	i-PrOC(O)CH ₂
906	Me	i-PrOC(O)	CH ₂ CO ₂ Me	931	Me	i-PrOC(O)	CH ₂ CO ₂ Me
907	Me	i-PrOC(O)	CH ₂ CO ₂ Et	932	Me	i-PrOC(O)	CH ₂ CO ₂ Et
908	Me	i-PrOC(O)	i-PrOC(O)CH ₂	933	Me	i-PrOC(O)	i-PrOC(O)CH ₂
909	H	▷-OC(O)	CH ₂ CO ₂ Me	934	H	▷-OC(O)	CH ₂ CO ₂ Me
910	H	▷-OC(O)	CH ₂ CO ₂ Et	935	H	▷-OC(O)	CH ₂ CO ₂ Et
911	H	▷-OC(O)	i-PrOC(O)CH ₂	936	H	▷-OC(O)	i-PrOC(O)CH ₂
912	Me	▷-OC(O)	CH ₂ CO ₂ Me	937	Me	▷-OC(O)	CH ₂ CO ₂ Me
913	Me	▷-OC(O)	CH ₂ CO ₂ Et	938	Me	▷-OC(O)	CH ₂ CO ₂ Et
914	Me	▷-OC(O)	i-PrOC(O)CH ₂	939	Me	▷-OC(O)	i-PrOC(O)CH ₂
915	H	CO ₂ Me	▷-OC(O)CH ₂	940	H	CO ₂ Me	▷-OC(O)CH ₂
916	H	CO ₂ Et	▷-OC(O)CH ₂	941	H	CO ₂ Et	▷-OC(O)CH ₂
917	H	i-PrOC(O)	▷-OC(O)CH ₂	942	H	i-PrOC(O)	▷-OC(O)CH ₂
918	Me	CO ₂ Me	▷-OC(O)CH ₂	943	Me	CO ₂ Me	▷-OC(O)CH ₂
919	Me	CO ₂ Et	▷-OC(O)CH ₂	944	Me	CO ₂ Et	▷-OC(O)CH ₂
920	Me	i-PrOC(O)	▷-OC(O)CH ₂	945	Me	i-PrOC(O)	▷-OC(O)CH ₂
921	H	CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et	946	H	CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et
922	Me	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	947	Me	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me
923	Me	CO ₂ H	CH ₂ CO ₂ H	948	Me	CO ₂ H	CH ₂ CO ₂ H
924	H	CO ₂ H	CH ₂ CO ₂ H				

79



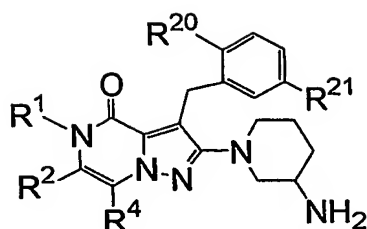
No.	R ¹	R ²	R ²⁰	R ²¹	No.	R ¹	R ²	R ²⁰	R ²¹
949	Q4	CN	Cl	H	965	Q4	C(O)Me	Cl	H
950	Q4	CN	Cl	F	966	Q4	C(O)Me	Cl	F
951	Q4	CN	OMe	H	967	Q4	C(O)Me	OMe	H
952	Q4	CN	CN	H	968	Q4	C(O)Me	CN	H
953	Q4	CN	Me	H	969	Q4	C(O)Me	Me	H
954	Q4	CN	OMe	F	970	Q4	C(O)Me	OMe	F
955	Q4	CN	CN	F	971	Q4	C(O)Me	CN	F
956	Q4	CN	Me	F	972	Q4	C(O)Me	Me	F
957	Q3	CN	Cl	H	973	Q3	C(O)Me	Cl	H
958	Q3	CN	Cl	F	974	Q3	C(O)Me	Cl	F
959	Q3	CN	OMe	H	975	Q3	C(O)Me	OMe	H
960	Q3	CN	CN	H	976	Q3	C(O)Me	CN	H
961	Q3	CN	Me	H	977	Q3	C(O)Me	Me	H
962	Q3	CN	OMe	F	978	Q3	C(O)Me	OMe	F
963	Q3	CN	CN	F	979	Q3	C(O)Me	CN	F
964	Q3	CN	Me	F	980	Q3	C(O)Me	Me	F

80



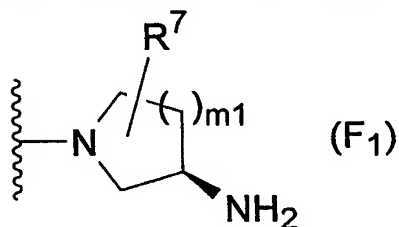
No.	R ¹	R ⁴	R ²⁰	R ²¹
981	Q4	etoet	Cl	H
982	Q4	etoet	Cl	F
983	Q4	etoet	OMe	H
984	Q4	etoet	CN	H
985	Q4	etoet	Me	H
986	Q4	etoet	OMe	F
987	Q4	etoet	CN	F
988	Q3	etoet	Cl	H
989	Q3	etoet	Cl	F
990	Q3	etoet	OMe	H
991	Q3	etoet	CN	H
992	Q3	etoet	Me	H
993	Q3	etoet	OMe	F
994	Q3	etoet	CN	F
995	Q3		Cl	H
996	Q4		Cl	F
997	Q3		Cl	H
998	Q4		Cl	F
999	Q3		Cl	H
1000	Q4		Cl	F
1001	Q4		Cl	F
1002	Q3		Cl	F

81



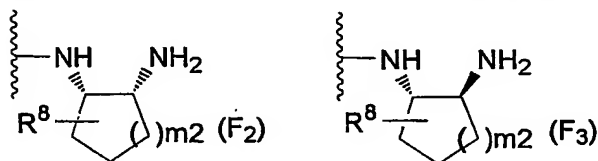
No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ²⁰	R ²¹
1003	Q4	CN	H	Cl	H
1004	Q4	C(O)Me	H	Cl	F
1005	Q4	CN	H	OMe	H
1006	Q4	C(O)Me	H	CN	H
1007	Q4	CN	H	Me	H
1008	Q4	C(O)Me	H	OMe	F
1009	Q4	CN	H	CN	F
1010	Q3	CN	H	Cl	H
1011	Q3	C(O)Me	H	Cl	F
1012	Q3	CN	H	OMe	H
1013	Q3	C(O)Me	H	CN	H
1014	Q3	CN	H	Me	H
1015	Q3	C(O)Me	H	OMe	F
1016	Q3	CN	H	CN	F
1017	Q4	CN	etoet	Cl	H
1018	Q4	C(O)Me	etoet	Cl	F
1019	Q4	CO ₂ Et	etoet	Cl	F
1020	Q4	C(O)Me	i-PrO(CH ₂) ₂	Cl	H
1021	Q4	CN	cycproO(CH ₂) ₂	Cl	F
1022	Q4	C(O)Me		Cl	F
1023	Q4	CN	etoet	CN	H
1024	Q4	C(O)Me	etoet	Me	H
1025	Q4	CO ₂ Et	etoet	OMe	H
1026	Q3	CN	etoet	Cl	H
1027	Q3	C(O)Me	etoet	Cl	F
1028	Q3	CO ₂ Et	etoet	Cl	F
1029	Q3	CN	etoet	CN	H
1030	Q3	C(O)Me	etoet	Me	H
1031	Q3	CO ₂ Et	etoet	OMe	H
1032	Q4	CO ₂ H	etoet	Cl	F
1033	Q4	CO ₂ H	etoet	OMe	H
1034	Q3	CO ₂ H	etoet	Cl	F
1035	Q3	CO ₂ H	etoet	OMe	H

- 上記の化合物番号 1 ~ 1035 の化合物において、項 [1] 記載の Y に相当する部分が、無置換もしくは置換の 3-アミノピロリジン-1-イル基、無置換もしくは置換の 3-アミノピペリジン-1-イル基、または無置換もしくは置換の (3-アミノ)ヘキサヒドロアゼピン-1-イル基である場合は、3 位アミノ基が下記式 (F₁) で表される絶対配置を有する二環性ピラゾール誘導体が、より好ましい。



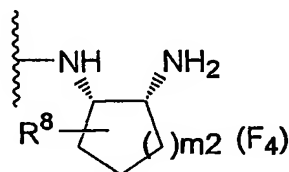
(式中、m および R⁷ は項 [1] 記載と同義である。)

- また、上記の化合物番号 1 ~ 1035 の化合物において、項 [1] 記載の Y に相当する部分が、無置換もしくは置換の (2-アミノシクロアルキル) アミノ基である場合は、1 位および 2 位アミノ基が下記式 (F₂) または式 (F₃) で表される絶対配置を有する二環性ピラゾール誘導体が、より好ましい。



(式中、m₂ および R⁸ は項 [1] 記載と同義である。)

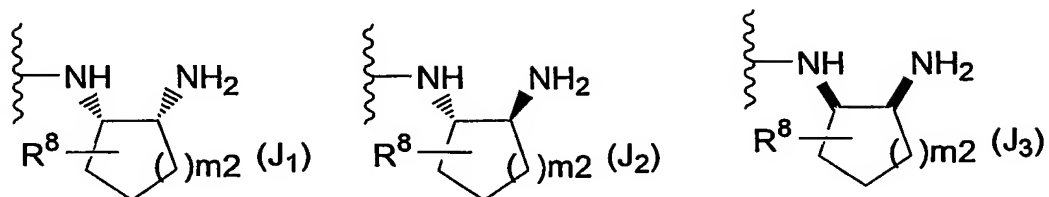
- また、1 位および 2 位アミノ基が下記式 (F₄) で表される絶対配置を有する二環性ピラゾール誘導体がさらに好ましい。



(式中、m₂ および R⁸ は項 [1] 記載と同義である。)

- なお、以下の記載中、式 (J₁) および式 (J₂) のように結合を実線および破線のくさび形で表記した場合はアミノ基の絶対配置を表し、式 (J₃) のように結合を太線で表記した場合はアミノ基の相対配置 (例えば式 (J₃) は (±)-cis 体

を表す) を表すものとする。



(式中、 m_2 および R^8 は項 [1] 記載と同義である。)

- 5 上記の化合物番号 1 ~ 1035 の化合物において、項 [1] 記載の R^1 、 R^2 および R^4 に相当する部分が、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいシクロアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」または「置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基」である化合物は、生体内における生理条件下、酵素による酸化、還元、加水分解等、あるいは
- 10 胃酸等による加水分解により、当該置換基が、それぞれ「カルボキシ基」に変化することもある。

以下に、本発明における式（I）で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

B o c : tert-ブトキシカルボニル基

5 C b z : ベンジルオキシカルボニル基

T B S : tert-ブチルジメチルシリル基

M O M : メトキシメチル基

P h : フェニル基

B n : ベンジル基

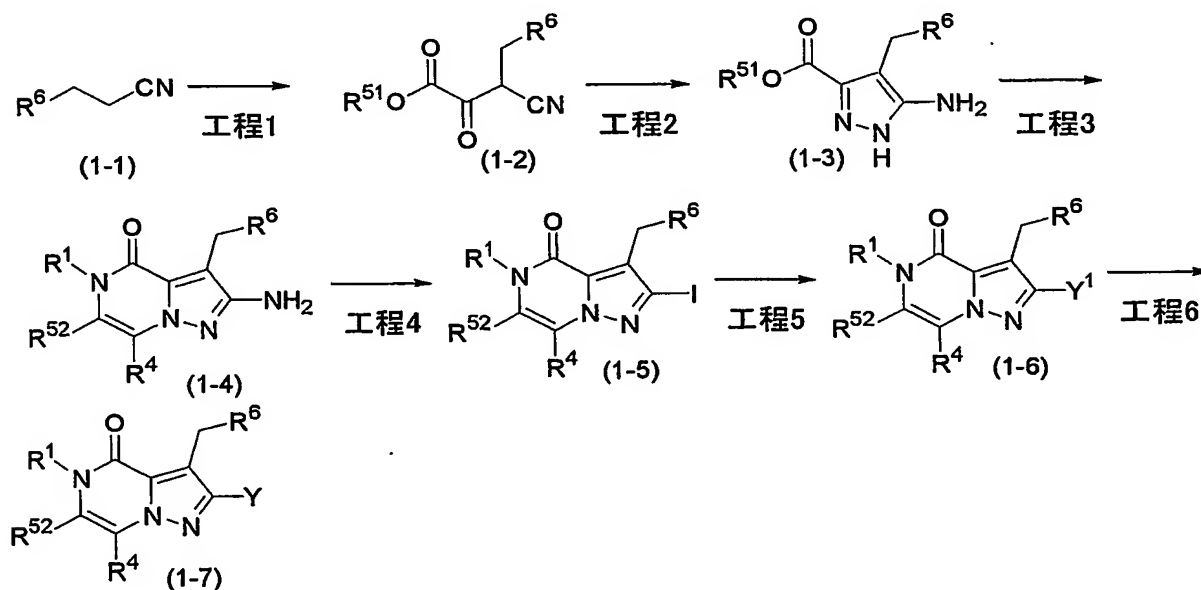
10 E t : エチル基

M e : メチル基

式（I）で表される二環性ピラゾール誘導体は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、次の方法により合成でき
15 る。

製造法 1

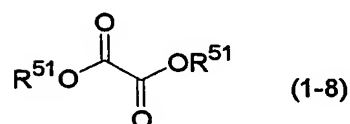
式（I）で表される化合物のうち、式（1-7）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^1 、 R^4 、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 $R^{5\ 1}$ は、アルキル基を表し、 $R^{5\ 2}$ は、項 [1] 記載の R^2 として表される「水素原子」、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、または「置換されてもよいヘテロアリール基」を表し、 Y^1 は、 Y における NH または NH_2 が保護基で、保護された状態を表す。]

1) 工程 1

10 化合物 (1-2) は、化合物 (1-1) と式：



[式中、 $R^{5\ 1}$ は、前記記載と同義である。]で表される化合物 (1-8) を、不活性溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。塩基としては、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム等が挙げられ、好適にはナトリウムエトキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (1-1) に対し通常 1～5 当量の範囲から選択される。化合物 (1-8) の使用量としては、化合物 (1-1) に対し通常 0.5～3 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、2-プロパノール等)、エーテル系溶媒 (テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としてナトリウムエトキシドを用いる場合の不活性溶媒としては、エタノールが好ましい。反応温度としては、約 50℃～約 100℃の範囲から選択することができる。ナトリウムエトキシドは、ナトリウムと不活性溶媒として選択されるエタノールから製造することもできる。

2) 工程 2

化合物 (1-3) は、化合物 (1-2) とヒドラジン・1水和物を、不活性溶媒中反応させることにより製造される。ヒドラジン・1水和物の使用量としては、化合物 (1-2) に対して、通常 1～3 当量の範囲から選択される。不活性溶媒とし

ては、例えば、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、2-プロパノール等）、酢酸、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約120℃の範囲から選択されるが、通常還流下に反応を行う。

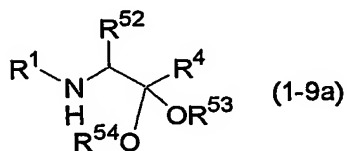
3) 工程3

- 5 化合物（1-4）は、化合物（1-3）から、下記に示す（1）～（4）の反応を行うことによって製造することができる。

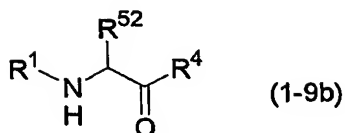
（1）化合物（1-3）と二炭酸ジ-tert-ブチルを、塩基の存在下、不活性溶媒中反応させる。二炭酸ジ-tert-ブチルの使用量としては、化合物（1-3）に対し、通常3～6当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、エーテル系溶媒
10 （テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等）が挙げられる。反応温度としては、約-10℃～約40℃の範囲から選択される。

（2） 上記（1）における生成物を、塩基の存在下、不活性溶媒中反応させる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、通常3～10当量の範囲から選択される。不活性溶媒
15 としては、水とアルコール系溶媒（メタノール、エタノール、2-プロパノール等）の混合溶媒が挙げられる。水のアルコールに対する体積比としては、0.5～1.0の範囲から選択される。反応温度としては、約40℃～約80℃の範囲から選択される。

（3） 上記（2）における生成物を、不活性溶媒中、縮合剤を用いて、必要に応じて塩基の存在下に、式：



[式中、R¹、R⁴およびR⁵²は、前記記載と同義であり、R⁵³およびR⁵⁴は、同一でメチル、エチル、イソプロピルを表すか、または、R⁵³およびR⁵⁴は、一緒になって、エチレンもしくはトリメチレンを形成してもよい。]で表される化合物（1-9a）、
25 または式：



[式中、 R^1 、 R^4 および R^{52} は、前記記載と同義である。]で表される化合物 (1-9b) と反応させる。化合物 (1-9b) は、市販の試薬を用いるか、後に述べる製造法 12 記載の化合物 (12-8) のエステル部分を、製造法 1 における

5 工程 3 の (2) に記載の方法により、カルボン酸へと変換し、さらに、後に述べる製造法 9 における工程 1 ～工程 2 記載の方法により、ケトンに変換することにより、製造することができる。化合物 (1-9a) は、市販の試薬を用いるか、文献 (例えば Tetrahedron 50, 6299 (1994)、Comprehensive Organic transformation, R . C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等) に記載された製造法と同様な

10 方法によって、化合物 (1-9b) から化合物 (1-9a) を製造することができる。

塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば 1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]

15]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、もしくはピコリン等の有機塩基、又は、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、もしくは水素化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。縮合剤としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善) 22 巻に記載されているものなどが挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチルもしくはジフェニルホスホリルアジド等のリン酸エステル類、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、もしくはジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド類、2, 2'-ジピリジ

20 ルジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェトリフェニルホスフィンのようなホスフィン類を組み合わせたもの、N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリンハライド類、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を組み合わせたもの、又は、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド等の 2-ハロ

— 1 — 低級アルキルピリジニウムハライド類等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、もしくは1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、もしくはキシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、もしくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、又は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、もしくはヘキサメチレンホスホアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられ、またはこれらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約-70℃～約80℃の範囲から選択される。

- 10 本工程における製造例を以下に示す。上記(2)における生成物と式(1-9a)または式(1-9b)の化合物を、1-ヒドロキシベンズトリアゾール存在下、縮合剤として塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを用いて不活性溶媒中反応させる。不活性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等)、ハロゲン化炭
- 15 化水素系溶媒(ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等)が挙げられ、好適にはジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度としては、約-10℃～約40℃の範囲から選択される。

- (4) 上記(3)における生成物を、酸の存在下、不活性溶媒中反応させる。酸としては、塩酸、りん酸、硫酸等が挙げられ、好適には塩酸が挙げられる。酸の使用
- 20 量としては、通常10～20当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、エーテル(テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等)が挙げられ、好適には1, 4-ジオキサンが挙げられる。また、塩化水素を含む1, 4-ジオキサンを溶媒として用いることも出来る。反応温度としては、約-10℃～約100℃の範囲から選択される。

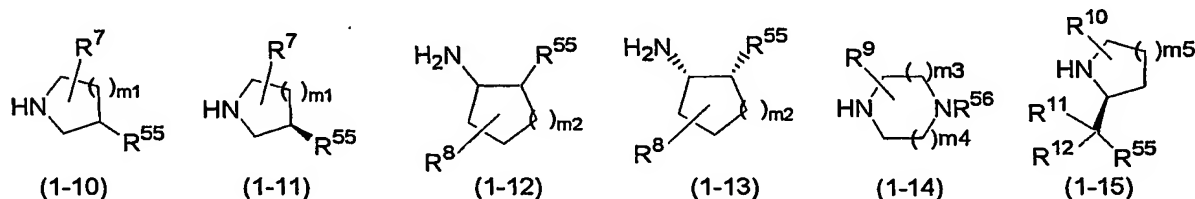
25 4) 工程4

- 化合物(1-5)は、不活性溶媒中、化合物(1-4)とジヨードメタンおよび亜硝酸イソアミルを反応させることにより製造される。ジヨードメタンの使用量としては、化合物(1-4)に対して、通常10～50当量の範囲から選択され、溶媒として用いるともできる。亜硝酸イソアミルの使用量としては、化合物(1-4)
- 30)に対して、通常1～10当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、トル

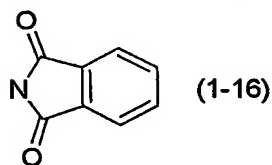
エン、ベンゼン、もしくはキシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、もしくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約20℃～約40℃の範囲から選択される。

5) 工程5

5 化合物(1-6)は、化合物(1-5)と式：



[式中、m1、m2、m3、m4、m5、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、項[1]記載と同義であり、R⁵⁵は、N=C(Ph)₂、NHBOc、NHCBzまたは下記式(1-16)



を表し、R⁵⁶は、BOcまたはCBzを表す。]で表される化合物(1-10)

、化合物(1-11)、化合物(1-12)、化合物(1-13)、化合物(1-14)および化合物(1-15)から1つ選択される化合物を、不活性溶媒中、りん酸カリウム、エチレングリコール、およびヨウ化銅の存在下反応させることによ

り製造される。化合物(1-10)、化合物(1-11)、化合物(1-12)、化合物(1-13)、化合物(1-14)または化合物(1-15)の使用量としては、化合物(1-5)に対し通常1～5当量の範囲から選択される。りん酸カリウムの使用量としては、化合物(1-5)に対し通常1～5当量の範囲から選択される。エチレングリコールの使用量としては、化合物(1-5)に対し通常1～5当量の範囲から選択される。ヨウ化銅の使用量としては、化合物(1-5)に対し通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、2-プロパノール等)等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこともできる。

25 化合物(1-11)は、後に述べる製造法23記載の方法によって、化合物(1

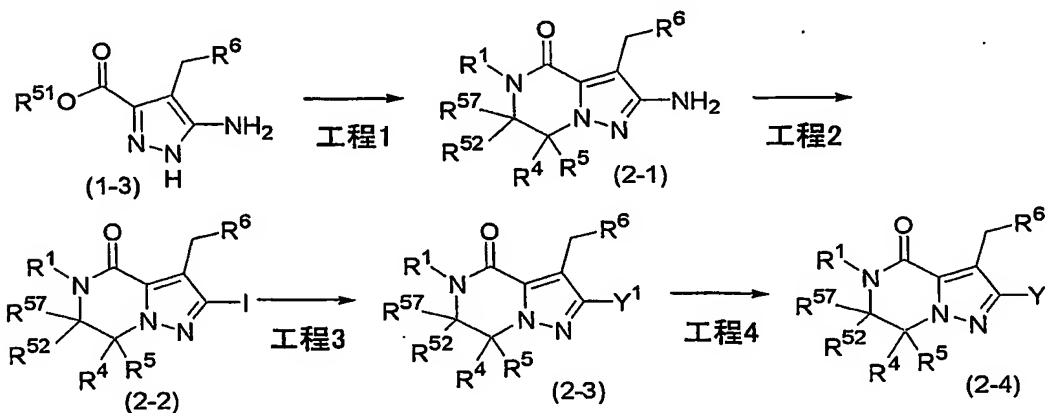
ー 1 3) は、後に述べる製造法 2 4 記載の方法によって、それぞれ製造することができる。
 化合物 (1-14) は、文献 (例えば Synthesis 391 (1994)、Org. Lett.
 5, 1591 (2003)、Synthesis 1065 (1992)、Synlett 755 (2002)、J. Org. Chem.
 56, 3063 (1991)、J. Org. Chem. 60, 4177 (1995)、J. Org. Chem. 57, 6653 (19
 5 92) 等) に記載の方法によって、もしくは後に述べる製造法 2 5 記載の方法によっ
 て製造することができる。化合物 (1-10) は、後に述べる製造法 2 2 記載の方
 法によって、もしくは文献 (例えば US 5 2 3 2 9 2 9 等) に記載の方法によっ
 て、製造することができる。化合物 (1-15) は、文献 (例えば J. Org. Chem.
 61, 6700 (1996) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、製造するこ
 10 とができる。化合物 (1-12) は、文献 (例えば US 6 0 7 5 1 6 7 等) に記載
 されている方法等と同様な方法によって、製造することができる。

6) 工程 6

文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wil
 ey & Sons, Inc.) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (1
 15 1-6) から化合物 (1-7) を製造することができる。

製造法 2

式 (I) で表される化合物のうち、式 (2-4) で表される化合物またはその塩
 は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{51}
 、 R^{52} および Y^1 は、製造法 1 記載と同義であり、 R^{57} は、製造法 1 記載の R^{52}
 と同義である。]

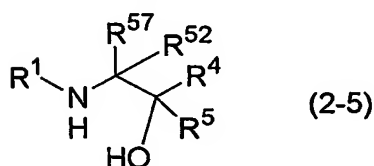
1) 工程1

化合物(2-1)は、化合物(1-3)から、下記に示す(1)～(6)の反応を行うことによって製造することができる。

(1) 製造法1における工程3の(1)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(2) 製造法1における工程3の(2)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(3) 上記(2)における生成物と式：



[式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{52} および R^{57} は、前記記載と同義である。] で表される化合物(2-5)を、製造法1における工程3の(3)に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(4) 上記(3)における生成物を、トリフェニルホスフィン存在下、不活性溶媒中、四臭化炭素と反応させる。トリフェニルホスフィンの使用量としては、通常1～3当量の範囲から選択される。四臭化炭素の使用量としては、通常1～3当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、もしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒が挙げられる。反応温度は、約 -10°C ～約 40°C の範囲から選択される。

(5) 上記(4)における反応溶液に対し、塩基を加え反応を行う。塩基としては、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、通常1～5当量の範囲から選択される。反応温度としては、約 30°C ～約 100°C の範囲から選択することができる。

(6) 上記(5)における生成物を、文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等)に記載されている方法等と同様な方法によって、脱Boc化を行う。

2) 工程2

製造法1における工程4に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(2

ー 1) から化合物 (2-2) を製造することができる。

3) 工程 3

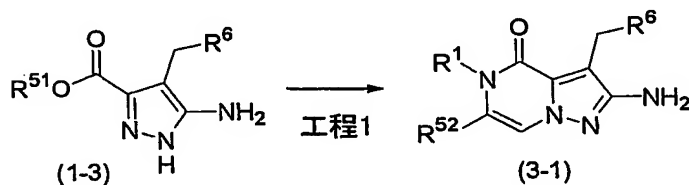
製造法 1 における工程 5 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (2-2) から化合物 (2-3) を製造することができる。

5 4) 工程 4

製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (2-3) から化合物 (2-4) を製造することができる。

製造法 3

- 10 製造法 1 記載の化合物 (1-4) の R^4 が水素原子である化合物 (3-1) は、下記に示される方法によって製造することもできる。



[式中、 R^1 および R^6 は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{51} および R^{52} は、製造法 1 記載と同義である。]

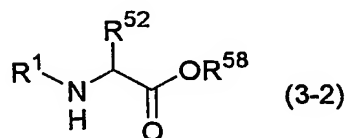
- 15 化合物 (3-1) は、化合物 (1-3) から、下記に示す工程 1 における (1) ~ (5) の反応を行うことによって製造することができる。

1) 工程 1

(1) 製造法 1 における工程 3 の (1) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

- 20 (2) 製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

(3) 上記 (2) における生成物と式：



[式中、 R^1 および R^{52} は、前記記載と同義であり、 R^{58} は、メチル、エチル

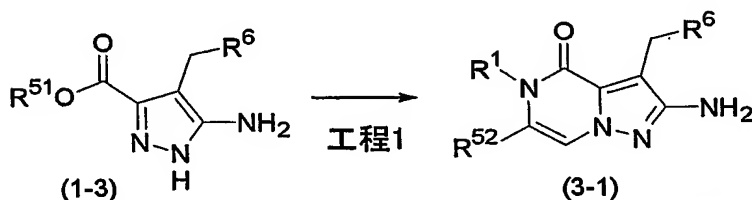
- 25 またはイソプロピルを表す。]で表される化合物 (3-2) を、製造法 1 における

工程 3 の (3) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。化合物 (3-2) は、市販の試薬を用いるか、後に述べる製造法 12 記載の化合物 (12-8) の製造方法と同様な方法によって、製造することができる。

- (4) 上記 (3) における生成物と水素化ジイソブチルアルミニウムを、不活性溶媒中反応させる。水素化ジイソブチルアルミニウムの使用量としては、通常 3 ~ 10 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、トルエン、キシレン、エーテル系溶媒 (テトラヒドロフラン等) が挙げられ、好適にはトルエンが挙げられる。反応温度としては、約 -100℃ ~ 約 0℃ の範囲から選択され、好適には、約 -80℃ ~ 約 -60℃ の範囲から選択される。
- (5) 製造法 1 における工程 3 の (4) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

製造法 4

- 製造法 3 記載の化合物 (3-1) は、下記に示される方法によって製造することもできる。

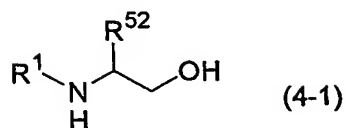


[式中、 R^1 および R^6 は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{51} および R^{52} は、製造法 1 記載と同義である。]

- 化合物 (3-1) は、化合物 (1-3) から、下記に示す工程 1 における (1) ~ (5) の反応を行うことによって製造することができる。

1) 工程 1

- (1) 製造法 1 における工程 3 の (1) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。
- (2) 製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。
- (3) 上記 (2) における生成物と式：



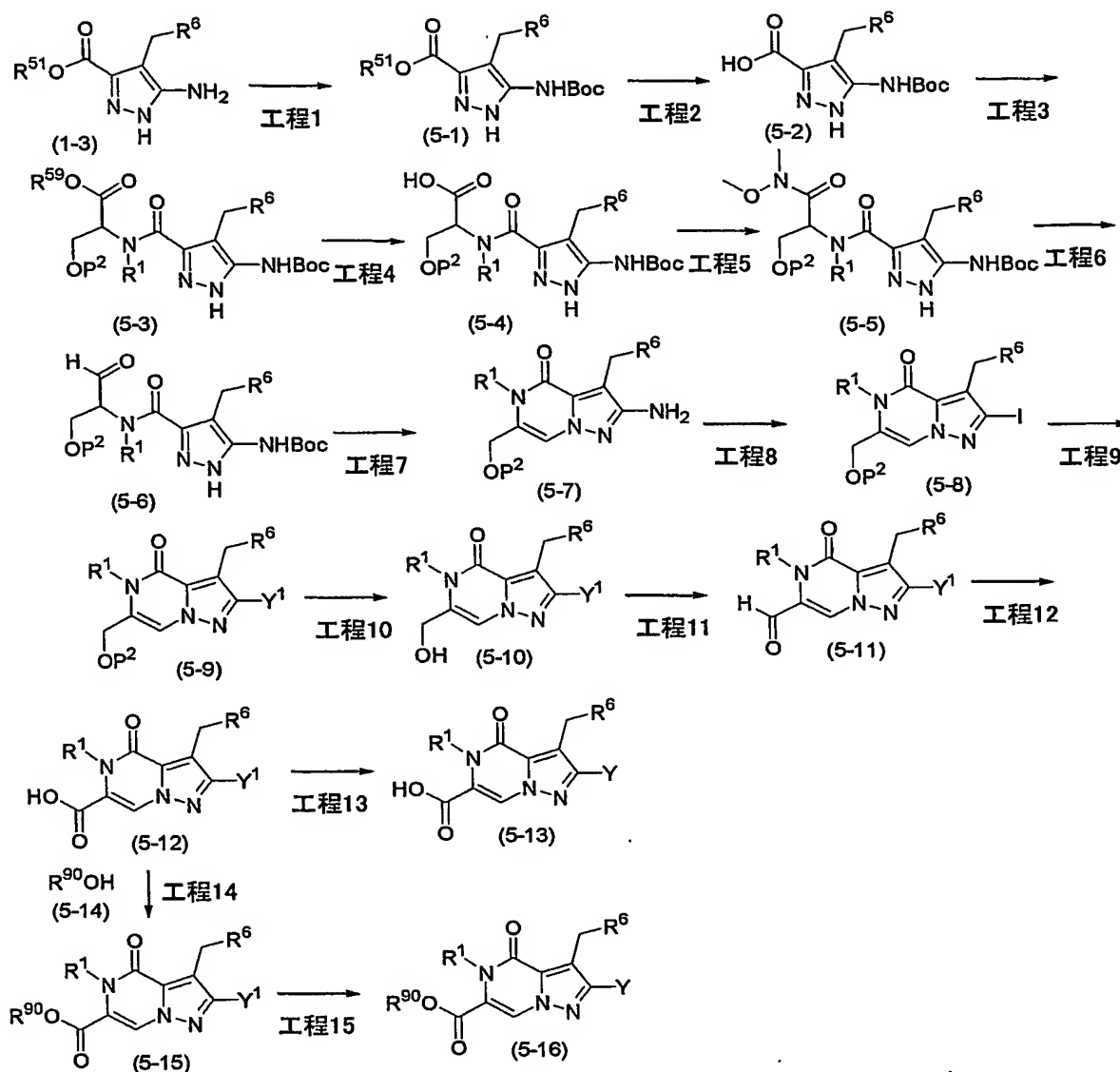
[式中、 R^1 および R^{52} は、前記記載と同義である。]で表される化合物（４－１）を、製造法１における工程３の（３）に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。化合物（４－１）は、市販の試薬を用いるか、文献（例えばSynt
h. Commun. 33, 2907 (2003)、Synlett 37 (2002)、Comprehensive Organic trans
formation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された製
造法と同様な方法によって、後に述べる製造法１２記載の化合物（１２－８）から
製造することができる。

（４） 文献（例えばJ. Am. Chem. Soc. 118, 12246 (1996)、J. Comb. Chem. 3
, 223 (1999)、J. Comb. Chem. 5, 516 (2002)、Org. Lett. 3, 3041 (2001)、J
. Org. Chem. 23, 7907 (2001)等）に記載された製造方法と同様な方法によって、
上記（３）における生成物のヒドロキシルメチル基をホルミル基に変換する。

（５）製造法１における工程３の（４）に記載された製造法と同様な方法によって
、反応を行う。

製造法５

式（Ⅰ）で表される化合物のうち、式（５－１３）および式（５－１６）で表さ
れる化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^1 、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{51} および Y^1 は、製造法 1 記載と同義であり、 R^{59} は、メチルまたはエチルを表し、 P^2 は、水酸基の保護基を表す。 R^{90} は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表す。]

化合物 (5-1) は、化合物 (1-3) から下記に示す (1) ~ (5) の反応を行うことによって製造することができる。

1) 工程 1

製造法 1 における工程 3 の (1) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-3) から化合物 (5-1) を製造することができる。

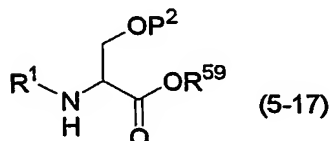
2) 工程 2

製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-1) から化合物 (5-2) を製造することができる。

3) 工程 3

製造法 1 における工程 3 の (3) に記載された製造法と同様な方法によって、化

5 合物 (5-2) と式



[式中、 R^1 、 R^{59} および P^2 は、前記記載と同義である。]で表される化合物 (5-17) から化合物 (5-3) を製造することができる。好ましい P^2 としては、メトキシメチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル等が挙げられる。化合物 (5-17) は、市販の試薬を用いるか、後に述べる製造法 12 記載の化合物 (12-8) の製造方法と同様な方法によって、製造することができる。

4) 工程 4

15 製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-3) から化合物 (5-4) を製造することができる。

5) 工程 5

文献 (例えば Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Synthesis 1852 (2000)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-4) と N, O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩から化合物 (5-5) を製造することができる。

6) 工程 6

25 文献 (例えば Bioorg. Med. Chem. Lett. 13, 265 (2003)、Tetrahedron Letters 40, 5179 (1999)、Tetrahedron Letters 34, 7371 (1993)、Tetrahedron 55, 12907 (1999)、Synlett 700 (1995)、J. Org. Chem. 58, 2446 (1993) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-5) から化合物 (5-6) を製造することができる。

7) 工程 7

製造法 1 における工程 3 の (4) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-6) から化合物 (5-7) を製造することができる。

8) 工程 8

- 5 製造法 1 における工程 4 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-7) から化合物 (5-8) を製造することができる。

9) 工程 9

製造法 1 における工程 5 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-8) から化合物 (5-9) を製造することができる。

10 10) 工程 10

文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (5-9) から化合物 (5-10) を製造することができる。

11) 工程 11

- 15 文献 (例えば J. Org. Chem. 65, 7757 (2000)、Pharmazie 55, 273 (2000)、Pharmazie 55, 645 (2000)、J. Am. Chem. Soc. 122, 7144 (2000)、Tetrahedron Lett. 36, 8513 (1995)、Tetrahedron Lett. 36, 9117 (1995)、Tetrahedron Lett. 36, 8513 (1995) 等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (5-10) から化合物 (5-11) を製造することができる。

20 12) 工程 12

文献 (例えば J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 529 (2002)、Heterocycles 32, 1933 (1991)、Synthesis 295 (1993)、Tetrahedron Lett. 35, 2959 (1994)、Tetrahedron Lett. 40, 9085 (1999)、Synthesis 1878 (1999)、Synth. Commun. 26, 2775 (1996) 等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (5-11)

- 25 から化合物 (5-12) を製造することができる。

13) 工程 13

製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-12) から化合物 (5-13) を製造することができる。

14) 工程 14

- 30 文献 (例えば Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック 著, VCH

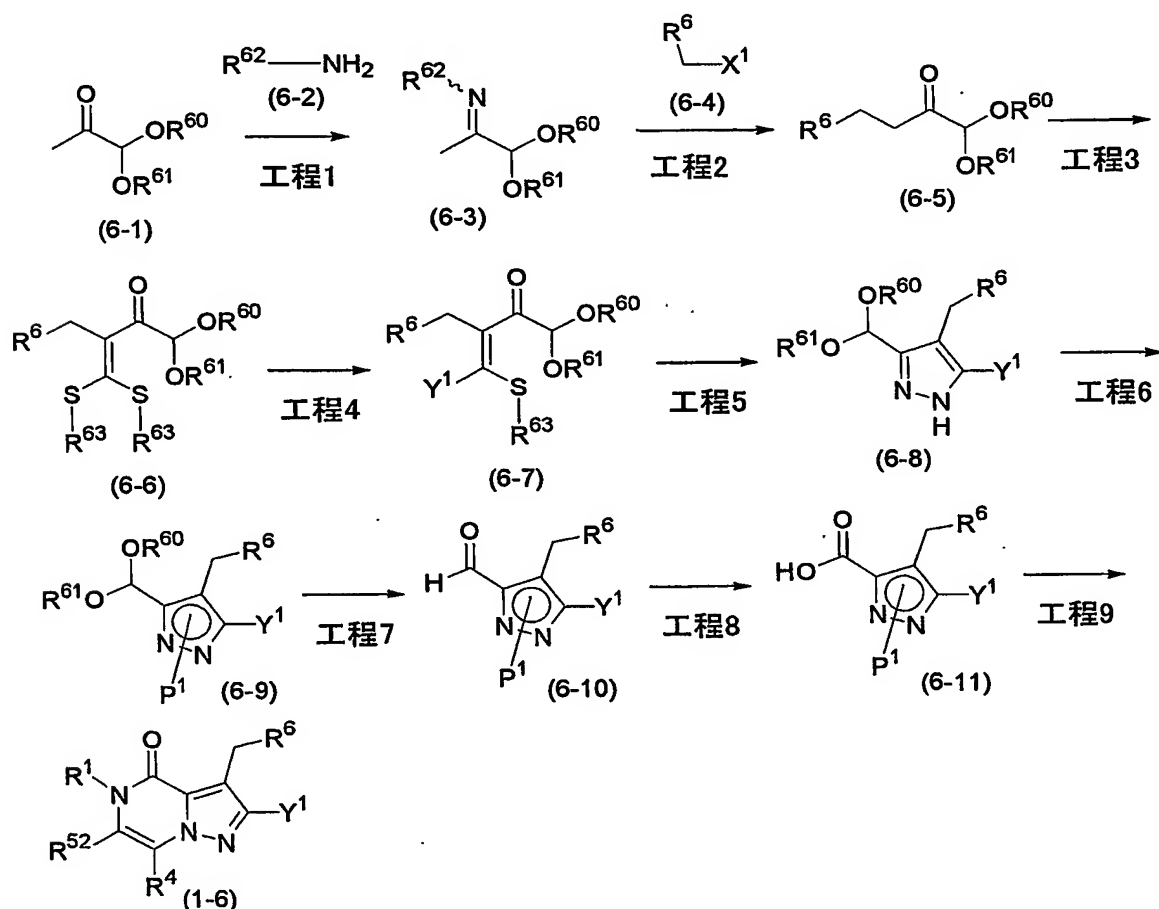
publisher Inc., (1989) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (5-12) と化合物 (5-14) から化合物 (5-15) を製造することができる。

15) 工程15

- 5 製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (5-15) から化合物 (5-16) を製造することができる。

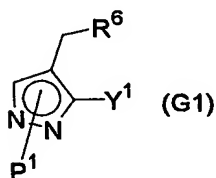
製造法6

- 10 製造法1において、式 (1-6) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によっても製造される。

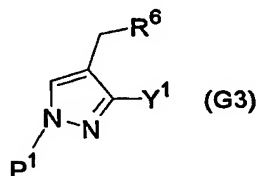
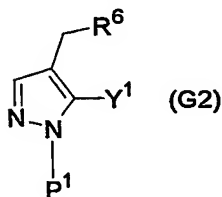


[式中、 R^1 、 R^4 および R^6 は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{52} および Y^1 は、製造法1記載と同義であり、 R^{60} および R^{61} は、同一でメチル、エチル、イソプロピルを表すか、または、 R^{60} および R^{61} は、一緒になって、エチレン

もしくはトリメチレンを形成してもよく、 X^1 は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたは *p*-トルエンスルホニルオキシ等）を表し、 P^1 は、窒素原子の保護基を表し、 R^6 は、シクロアルキル基を表し、 $R^{6,3}$ は、メチルまたはエチルを表し、化合物（6-9）、化合物（6-10）および化合物（6-11）の部分構造式である下記式（G1）



は、下記式（G2）または下記式（G3）



を表す。]

1) 工程 1

文献（例えば J. Am. Chem. Soc. 125, 9900 (2003) 等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（6-1）から化合物（6-3）を製造することができる。

2) 工程 2

化合物（6-5）は、化合物（6-3）から下記に示す（1）～（2）の反応を行うことによって製造することができる。

（1）化合物（6-3）を不活性溶媒中、塩基で処理し、化合物（6-4）と反応させる。塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、またはカリウムビス（トリメチルシリル）アミド等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物（6-3）に対し、通常、1～5当量の範囲から選択される。化合物（6-4）の使用量としては、化合物（6-3）に対し、通常1～5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、もしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が

100

挙げられ、またはこれらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約-100℃～約20℃の範囲から選択される。

(2) 上記(1)における生成物を、不活性溶媒中、酸と反応させる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸、もしくはトリフルオロ酢酸、酢酸等の有機酸等が挙げられる。酸の使用量としては、上記(1)における生成物に対して、通常1～大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒としては、水、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は、約0℃～約30℃の範囲から選択される。

3) 工程3

化合物(6-6)は、化合物(6-5)から以下の操作(①～④)を連続的に行うことによって、製造することができる。

① テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、化合物(6-5)を、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドで処理する。カリウムビス(トリメチルシリル)アミドの使用量としては、化合物(6-5)に対して、1～2当量の範囲から選択される。反応温度は、約-100℃～約-50℃の範囲から選択される。

② 上記①の反応溶液に、二硫化炭素を加える。二硫化炭素の使用量としては、化合物(6-5)に対して、1～2当量の範囲から選択される。反応温度は、約-100℃～約-50℃の範囲から選択される。

③ 上記②の反応溶液に、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドを加える。カリウムビス(トリメチルシリル)アミドの使用量としては、化合物(6-5)に対して、1～2当量の範囲から選択される。反応温度は、約-100℃～約-50℃の範囲から選択される。

④ 上記③の反応溶液に、ヨウ化メチルまたはヨウ化エチルを加える。ヨウ化メチルまたはヨウ化エチルの使用量としては、化合物(6-5)に対して、2～5当量の範囲から選択される。反応温度は、約-100℃～約40℃の範囲から選択される。

4) 工程4

化合物(6-7)は、製造法1における工程5に記載の化合物(1-10)、化合物(1-11)、化合物(1-12)、化合物(1-13)、化合物(1-14)および化合物(1-15)から1つ選択される化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(6-6)と反応させることにより製造することが

できる。塩基としては、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド、水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (6-6) に対し通常 1~5 当量の範囲から選択される。化合物 (1-10)、化合物 (1-11)、化合物 (1-12)、化合物 (1-13)、化合物 (1-14) または化合物 (1-15) の使用量としては、化合物 (6-6) に対し通常 1~3 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン等の炭化水素系溶媒、またはジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約 50℃~約 180℃の範囲から選択することができる。

5) 工程 5

化合物 (6-8) は、化合物 (6-7) とヒドラジン・1水和物を、不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。ヒドラジン・1水和物の使用量としては、化合物 (6-7) に対して、通常 1~3 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約 50℃~約 150℃の範囲から選択される。

6) 工程 6

文献 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載された製造方法によって、化合物 (6-8) から化合物 (6-9) を製造することができる。好ましい P¹としては、ジメチルスルファモイル基、メトキシメチル基、p-メトキシベンジル基等が挙げられる。

7) 工程 7

化合物 (6-10) は、化合物 (6-9) と有機酸を、不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。有機酸としては、酢酸、プロピオン酸等が挙げられる。有機酸の使用量としては、化合物 (6-9) に対して、通常 1 当量~大過剰量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、水、ジオキサン、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、2-プロパノール等) 等が挙げられる。

反応温度としては、約 30℃~約 100℃の範囲から選択される。

102

8) 工程 8

文献（例えばTetrahedron. 59, 6045 (2003) 等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（6-10）から化合物（6-11）を製造することができる。

5 9) 工程 9

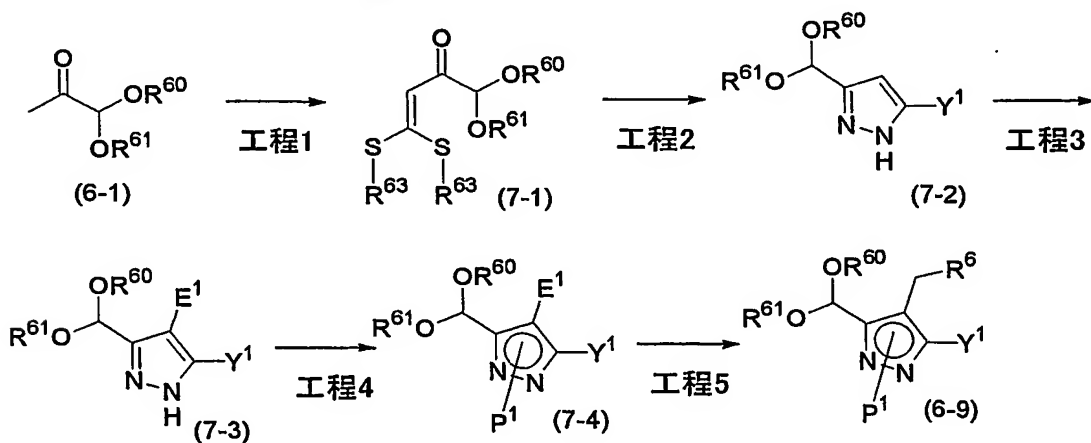
化合物（1-6）は、化合物（6-11）から下記に示す（1）～（2）の反応を行うことによって製造することができる。

（1）製造法 1 における工程 3 の（3）に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。

- 10 （2）製造法 1 における工程 3 の（4）に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行う。本反応において、Y¹における 1 級アミノ基または 2 級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、Y における 1 級アミノ基または 2 級アミノ基
- 15 を再び保護基（例えば、Boc または Cbz 等）で保護することができる。

製造法 7

製造法 6 における式（6-9）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によっても製造される。

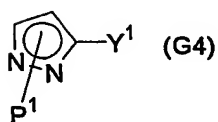


20

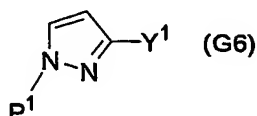
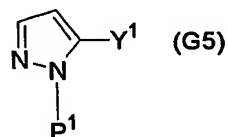
〔式中、R⁶ は、項 [1] 記載と同義であり、Y¹ は、製造法 1 記載と同義であり、P¹、R⁶⁰、R⁶¹ および R⁶³ は、製造法 6 記載と同義であり、E¹ は、ヨウ素原子、臭素原子または塩素原子を表し、化合物（7-4）および化合物（6-

103

9) の部分構造式である下記式 (G 4)



は、下記式 (G 5) または下記式 (G 6)



5 を表す。]

1) 工程 1

化合物 (7-1) は、化合物 (6-1) から以下の操作 (①~③) を連続的に行うことによって、製造することができる。

① ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、化合物
10 (6-1) を、水素化ナトリウムもしくは水素化カリウム等の水素化アルカリ金属
等で処理する。水素化アルカリ金属の使用量としては、化合物 (6-1) に対して
、1~10 当量の範囲から選択される。反応温度は、約-10℃~約40℃の範囲
から選択される。

② 上記①の反応溶液に、二硫化炭素を加える。二硫化炭素の使用量としては、化
15 合物 (6-1) に対して、1~5 当量の範囲から選択される。反応温度は、約-1
0℃~約50℃の範囲から選択される。

③ 上記②の反応溶液に、ヨウ化メチルまたはヨウ化エチルを加える。ヨウ化メチ
ルまたはヨウ化エチルの使用量としては、化合物 (6-1) に対して、2~10 当
20 量の範囲から選択される。反応温度は、約-10℃~約40℃の範囲から選択され
る。

2) 工程 2

化合物 (7-2) は、化合物 (7-1) から以下の操作 (①~②) を連続的に行う
ことによって、製造することができる。

① 製造法 6 における工程 4 に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行
25 う。

② 製造法 6 における工程 5 に記載された製造法と同様な方法によって、反応を行

う。

3) 工程 3

化合物(7-3)は、化合物(7-2)とハロゲン(ヨウ素、臭素または塩素)を、無機塩基存在下、不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。

- 5 ハロゲンの使用量としては、化合物(7-2)に対して、通常1~5当量の範囲から選択される。無機塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、または炭酸カリウム等が挙げられる。無機塩基の使用量としては、化合物(7-2)に対して、通常1~5当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、またはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-10℃~約40℃の範囲から選択される。

4) 工程 4

製造法6における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-3)から化合物(7-4)を製造することができる。

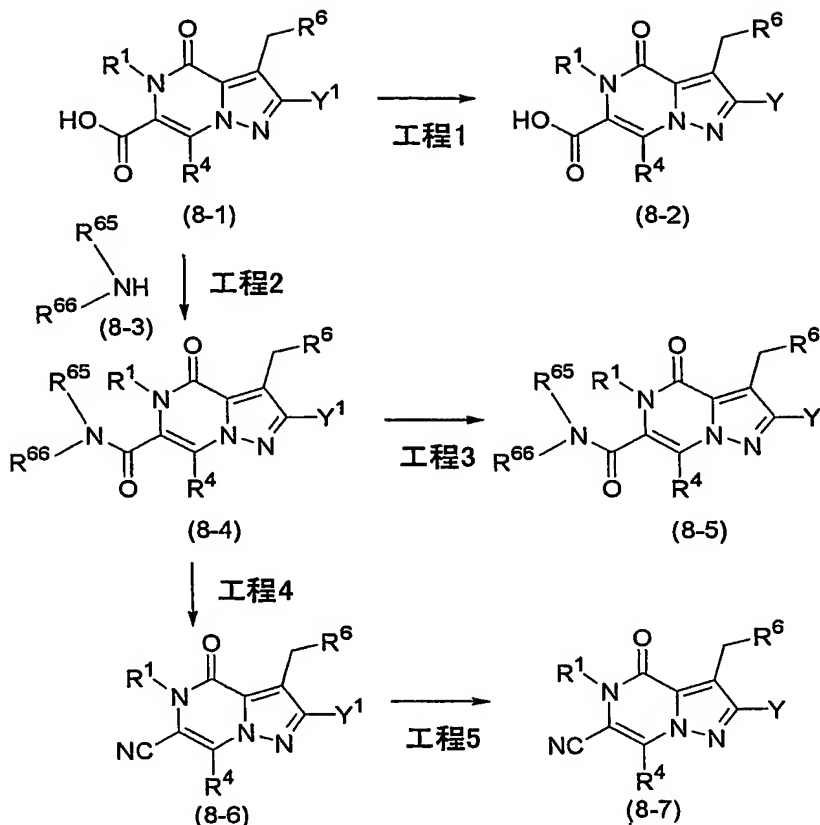
15 5) 工程 5

- 文献(例えばChem. Rev. 95, 2457 (1995)、Organic Process Research & Development 5, 254 (2001)、J. Med. Chem 45, 999 (2002)、Synthesis 563 (1997)、J. Org. Chem. 65, 9001 (2000)、J. Org. Chem. 64, 4196 (1999)、J. Org. Chem. 67, 3904 (2002)、Adv. Synth. Catal. 345, 620 (2003)、J. Med. Chem. 20 43, 675 (2000)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-4)から化合物(6-9)を製造することができる。

製造法 8

- 式(I)で表される化合物のうち、式(8-2)、式(8-5)および式(8-7)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

105



[式中、 R^1 、 R^4 、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、式 (8-1) で表される化合物は、 R^{69} がカルボキシ基である製造法 12 記載の化合物 (12-6) を表し、 Y^1 は、製造法 1 記載と同義であり、 R^{65} R^{66} $NC(O)$ は、項 [1] 記載の R^2 として表される「置換されてもよいカルバモイル基」を表す。]

1) 工程 1

製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (8-1) から化合物 (8-2) を製造することができる。

10 2) 工程 2

化合物 (8-4) は、不活性溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、もしくはカルボニルジイミダゾール等の脱水縮合剤を用いて、必要に応じて 4- (ジメチルアミノ) ピリジン等の添加剤の存在下に、化合物 (8-1) と化合物 (8-3) を縮合させることにより製造することができる。不活性溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはジクロロメタンもしくはジク

ロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。好適には、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は、通常約0℃～約50℃の範囲で選択される。

3) 工程3

- 5 製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-4)から化合物(8-5)を製造することができる。

4) 工程4

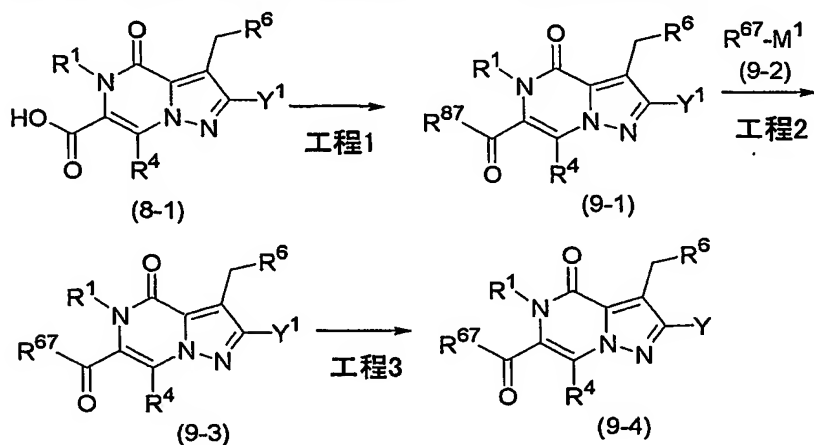
- 文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-4)から化合物(8-6)を製造することができる。

5) 工程5

製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(8-6)から化合物(8-7)を製造することができる。

15 製造法9

式(I)で表される化合物のうち、式(9-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R¹、R⁴、R⁶ およびYは、項[1]記載と同義であり、式(8-1)

- 20 は前記記載と同義であり、Y¹ は、製造法1記載と同義であり、R⁶⁷ は、4-モルホリニルもしくはN(CH₃)OCH₃を表し、R⁶⁷ C(O)は、項[1]記載のR²として表される「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基」または「置換されてもよいアルキルカルボニル基」を表

107

し、 M^1 は、リチウム、マグネシウムクロライド、マグネシウムブロマイド、マグネシウムヨードを表す。]

1) 工程1～工程2

文献（例えばBioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2951 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 8955 (2001)、Synthesis 1852 (2000)、Organic Letters 2, 4091 (2000)、Tetrahedron Letters 42, 5609 (2001)、Synthesis 2239 (2001)、Synlett 5, 715 (2002)、J. Org. Chem. 67, 5032 (2002)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 287 (2001)、Tetrahedron Letters 42, 3763 (2001)、J. Org. Chem. 67, 8938 (2002)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 2887 (2002)、Tetrahedron Letters 43, 6313 (2002)、等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（8-1）から化合物（9-3）を製造することができる。

化合物（9-2）は、市販品を用いるか、実験化学講座（日本化学会編、丸善）25巻等に記載された方法によって製造することができる。

工程2において、無水塩化セリウム（III）を添加することもできる。無水塩化セリウム（III）の使用量としては、化合物（9-1）に対し通常1～5当量の範囲から選択される。

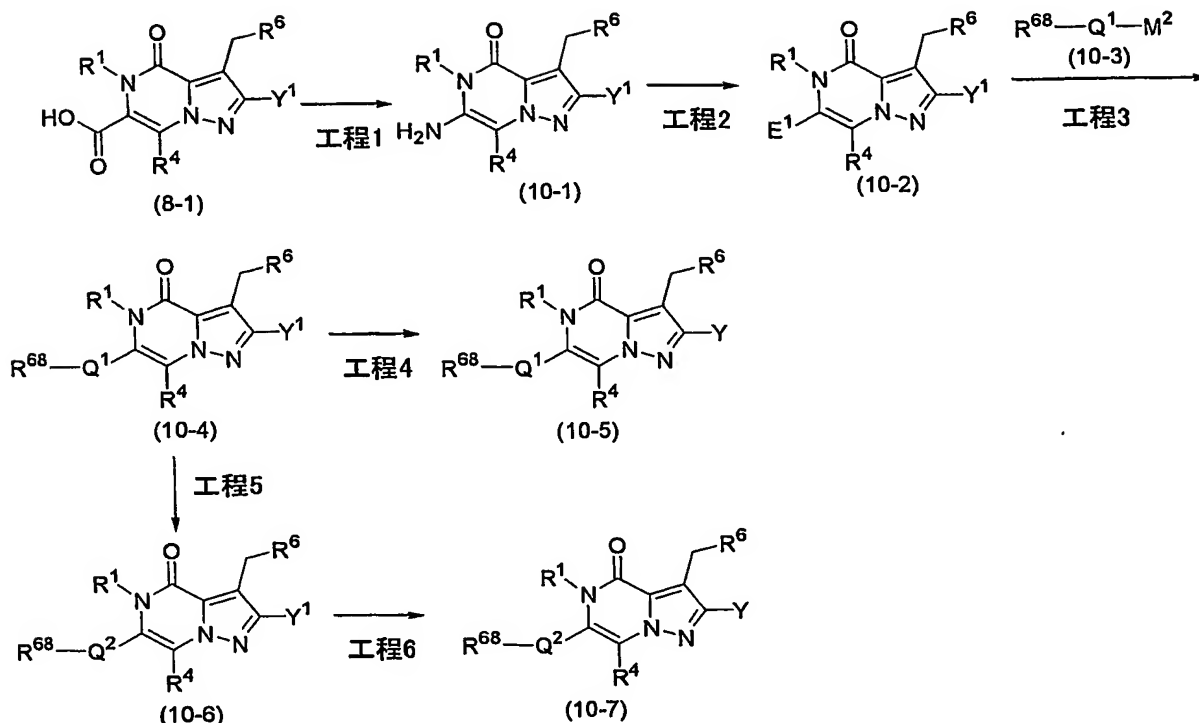
2) 工程3

製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（9-3）から化合物（9-4）を製造することができる。

製造法10

式（I）で表される化合物のうち、式（10-5）および式（10-7）で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

108



[式中、 R^1 、 R^4 、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 Y^1 は、製造法 1 記載と同義であり、 $R^{68}-Q^1$ は、項 [1] 記載の R^2 として表される「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」または「置換されてもよいヘテロアリールオキシ基」を表し、 $R^{68}-Q^2$ は、項 [1] 記載の R^2 として表される「置換されてもよいアリールスルホニル基」を表し、 E^1 は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 M^2 は、リチウム、カリウムまたはセシウムを表す。]

10 1) 工程 1

文献 (例えば Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 972-976 (1989)、Eur. J. Org. Chem. 1353 (2000) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (8-1) から化合物 (10-1) を製造することができる。

15 2) 工程 2

文献 (例えば Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (10-1) から化合物 (10-2) を製造することができる。

3) 工程3

文献(例えばHeterocycles 52, 253 (2000)、WO 95/18109、WO 00/58309等に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-2)から化合物(10-4)を製造することができる。

5 4) 工程4

製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-4)から化合物(10-5)を製造することができる。

5) 工程5

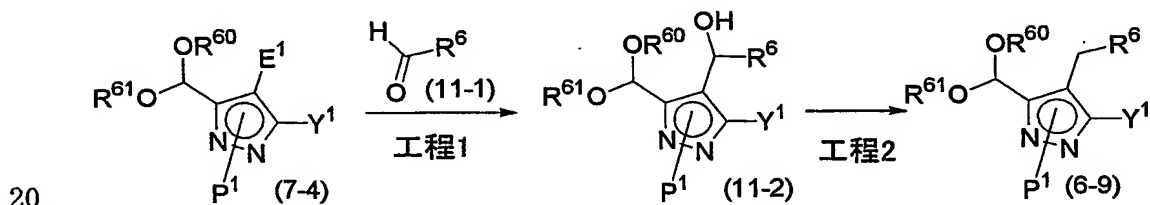
化合物(10-4)の Q^1 が硫黄原子の場合、文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-4)の Q^1 をスルホニルに変換した化合物(10-6)を製造することができる。

6) 工程6

製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(10-6)から化合物(10-7)を製造することができる。

製造法11

製造法7記載の式(6-9)で表される化合物は、例えば下記に示される方法によっても製造される。



[式中、 R^6 は、項[1]記載と同義であり、 Y^1 は、製造法1記載と同義であり、 P^1 、 R^{60} および R^{61} は、製造法6記載と同義である。 E^1 は製造法7記載と同義である。]

1) 工程1

25 文献(例えばBioorg. Med. Chem. Lett. 8, 183 (1998)、Tetrahedron 51, 11043 (1995)等)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(7-4)から化合物(11-2)を製造することができる。

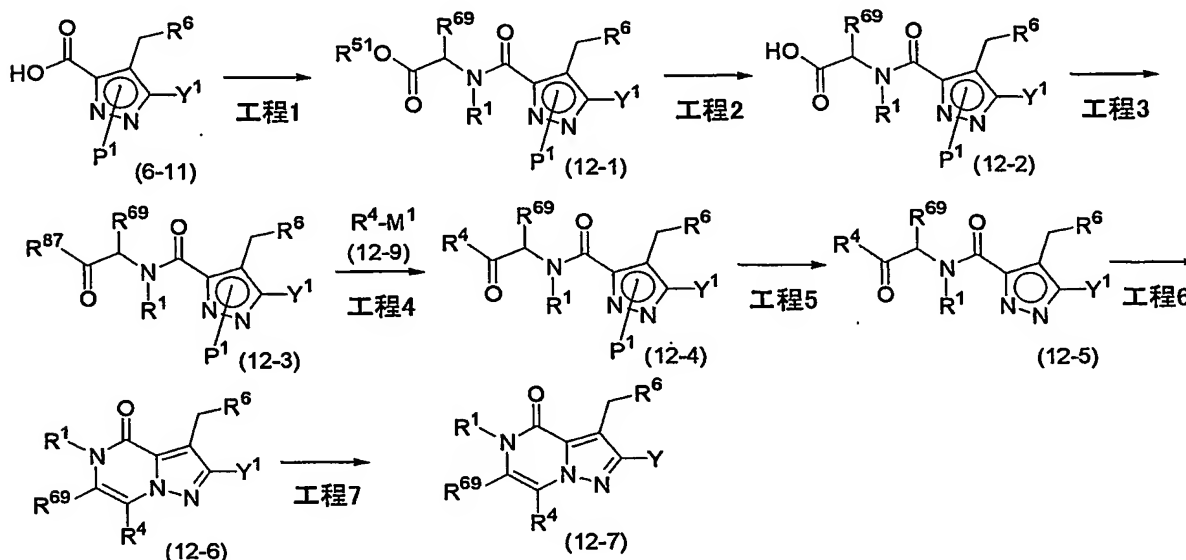
1 1 0

2) 工程 2

文献 (例えば Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 183 (1998)、Tetrahedron 51, 1104
3 (1995)、Tetrahedron 57, 4817 (2001)、Tetrahedron Lett. 42, 1073 (2001)
、Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 2643 (2002) 等) に記載された製造法と同様な方
5 法によって、化合物 (11-2) から化合物 (6-9) を製造することができる。

製造法 12

式 (I) で表される化合物のうち、式 (12-7) で表される化合物またはその
塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

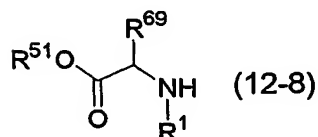


[式中、 R^1 、 R^4 、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 Y^1 および R^{51} は、製造法 1 記載と同義であり、 R^{87} および M^1 は、製造法 9 記載と同義であり、 R^{69} は、項 [1] 記載の R^2 として表される「水素原子」、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「カルボキシ基」
15 「置換されてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換されてもよいアラ
ルキル基」、「置換されてもよいアロイル基」、「置換されてもよいヘテロアリー
ル基」、「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」、「置換されてもよいヘ
テロアリールカルボニル基」または「置換されてもよいアルキルカルボニル基」を
20 表し、 P^1 は、製造法 6 記載と同義である。]

1 1 1

1) 工程 1

製造法 1 における工程 3 の (3) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (12-1) は、化合物 (6-11) と式



- 5 [式中、 R^1 、 R^{51} および R^{69} は、前記記載と同義である。] を反応させることにより、製造することができる。化合物 (12-8) は、市販の試薬を用いるか、文献 (例えば Chem. Rev. 103, 3013 (2003)、Chem. Rev. 103, 2795 (2003)、Acc. Chem. Res. 36, 342 (2003)、Acc. Chem. Res. 36, 10 (2003)、J. Heterocyclic Chemistry 39, 437 (2002)、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等) に記載の方法によって、製造することができる。
- 10

2) 工程 2

製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (12-1) から化合物 (12-2) を製造することができる。

15 3) 工程 3～工程 4

製造法 9 における工程 1～工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (12-2) から化合物 (12-4) を製造することができる。

4) 工程 5

- 文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (12-4) から化合物 (12-5) を製造することができる。
- 20

5) 工程 6

製造法 1 における工程 3 の (4) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (12-5) から化合物 (12-6) を製造することができる。

- 25 本反応において、 Y^1 における 1 級アミノ基または 2 級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、 Y における 1 級アミノ基または 2 級アミノ基を再び保護基

1 1 2

(例えば、B o cまたはC b z等)で保護することができる。

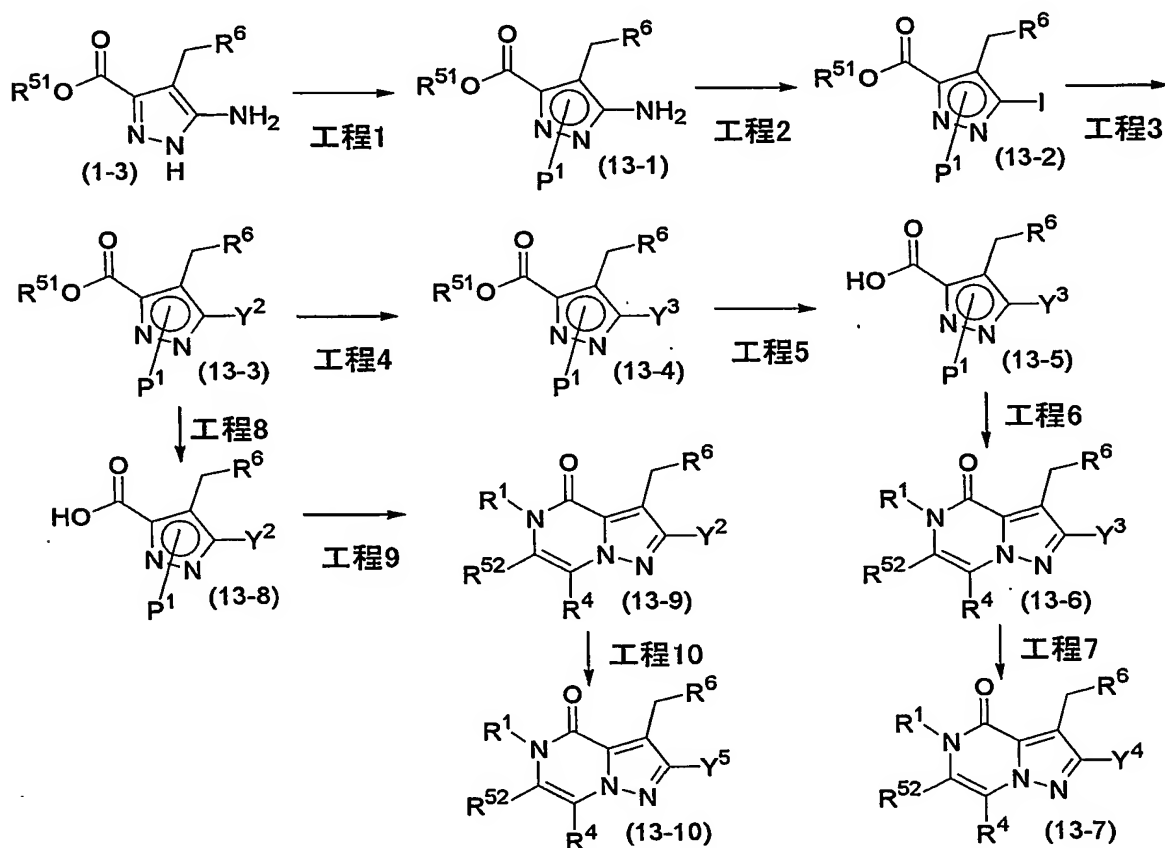
6) 工程7

製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(12-6)から化合物(12-7)を製造することができる。

5

製造法13

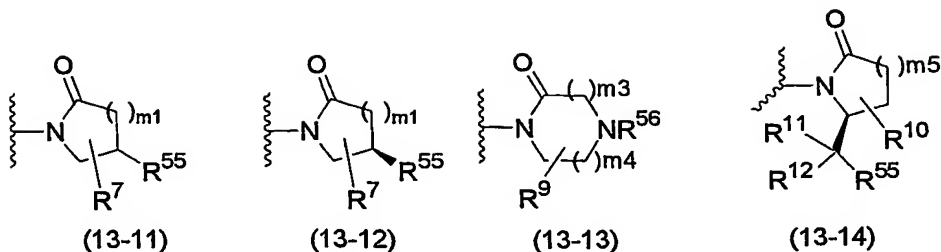
式(I)で表される化合物のうち、式(13-7)および式(13-10)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



10

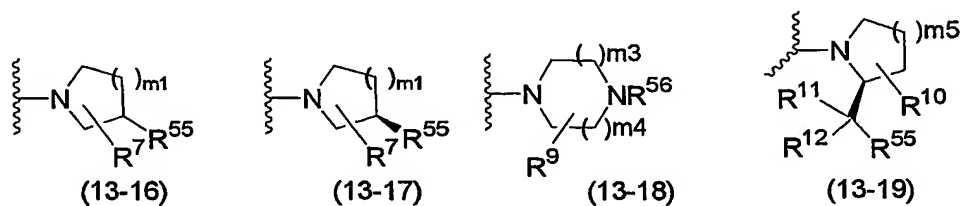
[式中、 R^1 、 R^4 および R^6 は、項[1]記載と同義であり、 R^{51} および R^{52} は、製造法1記載と同義であり、 P^1 は、製造法6記載と同義であり、 Y^2 は、下記式(13-11)、下記式(13-12)、下記式(13-13)または下記式(13-14)

1 1 3



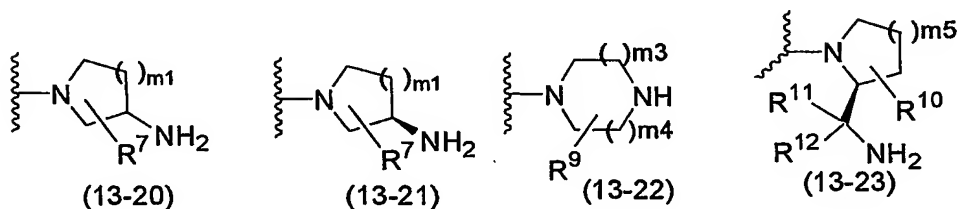
(式中、 $m1$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{55} および R^{56} は、前記記載と同義である。)を表し、

Y^3 は、下記式(13-16)、下記式(13-17)、下記式(13-18) または下記式(13-19)



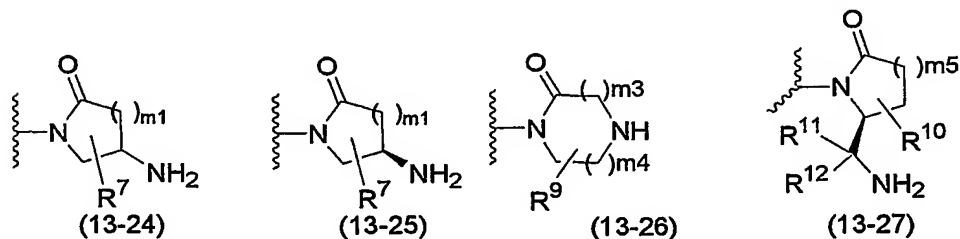
(式中、 $m1$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{55} および R^{56} は、前記記載と同義である。)を表し、

Y^4 は、下記式(13-20)、下記式(13-21)、下記式(13-22) または下記式(13-23)



(式中、 $m1$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、前記記載と同義である。)を表し、

Y^5 は、下記式(13-24)、下記式(13-25)、下記式(13-26) または下記式(13-27)



114

(式中、 $m1$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、前記記載と同義である。)を表す。

1) 工程 1

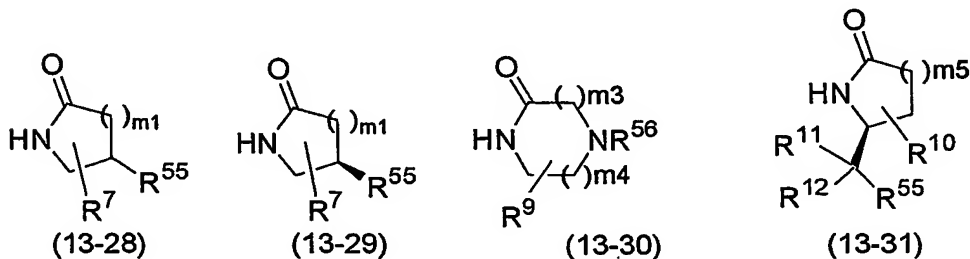
製造法 6 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-1) から化合物 (13-2) を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 1 における工程 4 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (13-1) から化合物 (13-2) を製造することができる。

3) 工程 3

化合物 (13-3) は、化合物 (13-2) と式



[式中、 $m1$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{55} および R^{56} は、前記記載と同義である。式 (13-29) で表される化合物は、製造法 23 記載の式 (23-4) で表される化合物と同一である。]で表される化合物 (13-28)、化合物 (13-29)、化合物 (13-30) および化合物 (13-31) から1つ選択される化合物を、不活性溶媒中、りん酸カリウム、エチレングリコール、およびヨウ化銅の存在下反応させることにより製造される。化合物 (13-28)、化合物 (13-29)、化合物 (13-30) または化合物 (13-31) の使用量としては、化合物 (13-2) に対し通常 1～5 当量の範囲から選択される。りん酸カリウムの使用量としては、化合物 (13-2) に対し通常 1～5 当量の範囲から選択される。エチレングリコールの使用量としては、化合物 (13-2) に対し通常 1～5 当量の範囲から選択される。ヨウ化銅の使用量としては、化合物 (13-2) に対し通常 1～5 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、2-プロパノール等) 等が挙げられる。反応温度としては、約 50℃～約 150℃の範囲から選択することができる。また、オートクレーブなどの密閉反応容器で反応を行うこ

ともできる。

化合物（１３－２９）は、後に述べる製造法２３記載の方法によって、化合物（１３－３０）は、例えば後に述べる製造法２５記載の方法等によって、それぞれ製造することができる。化合物（１３－２８）は、市販の試薬を用いるか、文献（例えばUS 5 232 929 等）に記載の方法によって、化合物（１３－３１）は、市販の試薬を用いるか、文献（例えばTetrahedron 51, 13309-20 (1995)、Tetrahedron: Asymmetry 5, 887-94 (1994)、Tetrahedron: Asymmetry 4, 91-100 (1993) 等）に記載の方法によって、製造することができる。

10 4) 工程 4

化合物（１３－４）は、不活性溶媒中、化合物（１３－３）を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、またはボラン錯体（ボラン－ジメチルスルフィド錯体またはボラン－テトラヒドロフラン錯体等）等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4－ジオキサン、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約－２０℃～約６０℃の範囲から選択される。好ましい反応温度としては、約－１０℃～約３０℃の範囲から選択される。

5) 工程 5

製造法１における工程３の（２）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（１３－４）から化合物（１３－５）を製造することができる。

6) 工程 6

製造法１における工程３の（３）および（４）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（１３－５）から化合物（１３－６）を製造することができる。

7) 工程 7

25 製造法１における工程６に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（１３－６）から化合物（１３－７）を製造することができる。

8) 工程 8

製造法１における工程３の（２）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（１３－３）から化合物（１３－８）を製造することができる。

30 9) 工程 9

1 1 6

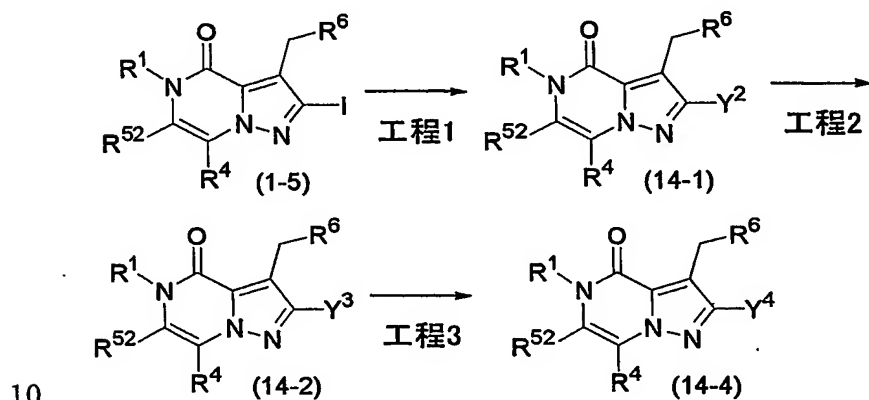
製造法 1 における工程 3 の (3) および (4) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1 3-8) から化合物 (1 3-9) を製造することができる。

1 0) 工程 1 0

製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1 3-9) から化合物 (1 3-10) を製造することができる。

製造法 1 4

式 (I) で表される化合物のうち、式 (1 4-4) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^1 、 R^4 および R^6 は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{52} は、製造法 1 記載と同義であり、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、製造法 1 3 記載と同義である。]

1) 工程 1

製造法 1 3 における工程 3 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1-5) から化合物 (1 4-1) を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 1 3 における工程 4 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1 4-1) から化合物 (1 4-2) を製造することができる。

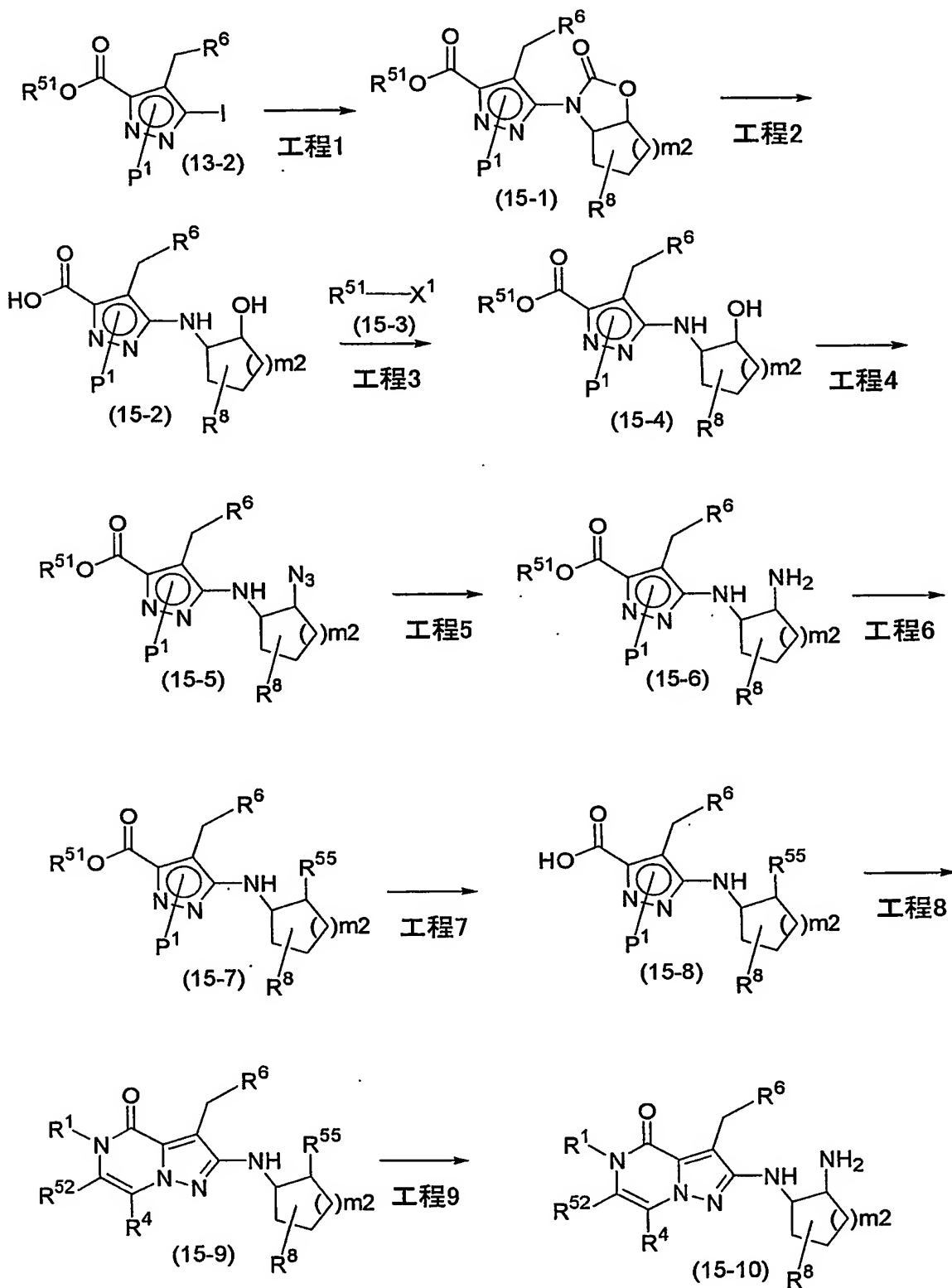
3) 工程 3

製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1 4-2) から化合物 (1 4-4) を製造することができる。

製造法 1 5

117

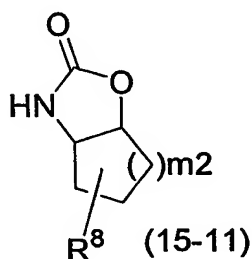
式(I)で表される化合物のうち、式(15-10)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 $m2$ 、 R^1 、 R^4 、 R^6 および R^8 は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{51} 、 R^{52} および R^{55} は、製造法 1 記載と同義であり、 X^1 および P^1 は、製造法 6 記載と同義である。]

1) 工程 1

- 5 文献（例えば J. Am Chem. Soc. 124, 7421 (2002)、Org. Lett. 5, 963 (2003)、Synlett 427 (2002) 等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (13-2) を式



- 10 [式中、 R^8 および $m2$ は、前記記載と同義である。] で表される化合物と反応させることにより、化合物 (15-1) を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (15-1) から化合物 (15-2) を製造することができる。

3) 工程 3

- 15 化合物 (15-4) は、化合物 (15-2) を不活性溶媒中、塩基存在下、化合物 (15-3) と反応させることにより製造される。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸リチウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (15-2) に対し、通常、1～5 当量の範囲から選択される。化合物 (15-3) の使用量としては、化合物 (15-2) に対し、通常 1～5 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、もしくは 1, 4-ジオキサン等が挙げられ、またはこれらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約 -10°C ～約 40°C の範囲から選択される。
- 20

4) 工程 4

- 25 文献（例えば Synthesis 130 (1990) 等）に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (15-4) から化合物 (15-5) を製造することができる。

5) 工程 5

式 (15-6) の化合物は、式 (15-5) の化合物を、不活性溶媒中、水素雰囲気下、例えばパラジウム炭素等の触媒存在下に反応を行うことにより製造される。不活性溶媒としては、エタノール、メタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、酢酸もしくはプロピオン酸等の有機酸、ベンゼン、トルエン、もしくはキシレン等の炭化水素系溶媒等が挙げられ、これらの混合溶媒であってもよい。反応温度は、約0℃～約40℃の範囲で選択される。

10 6) 工程 6

文献 (例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (15-6) から化合物 (15-7) を製造することができる。

7) 工程 7

15 製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (15-7) から化合物 (15-8) を製造することができる。

8) 工程 8

製造法 1 における工程 3 の (3) ～ (4) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (15-8) から化合物 (15-9) を製造することができる。

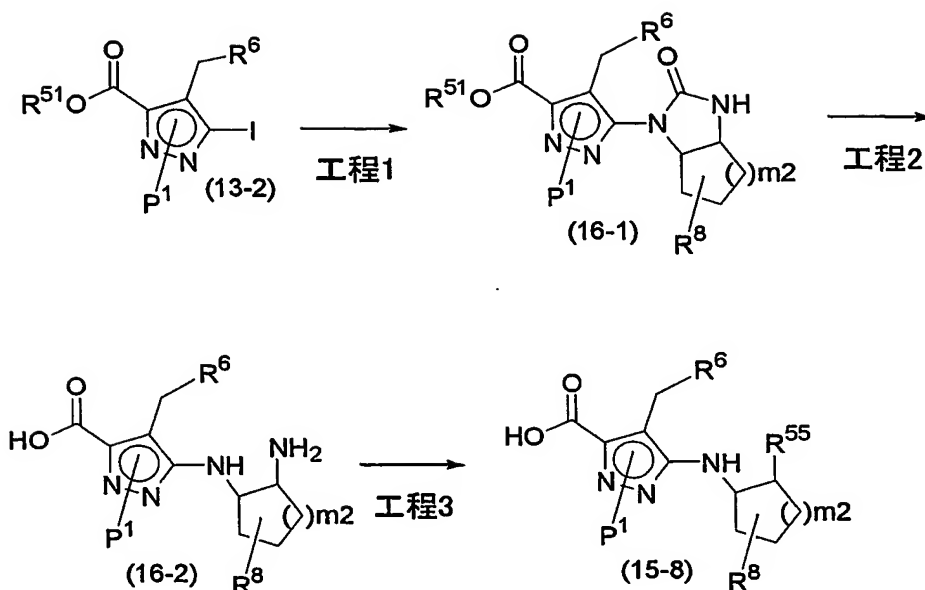
20 9) 工程 9

製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (15-9) から化合物 (15-10) を製造することができる。

製造法 1 6

25 製造法 1 5 において、式 (15-8) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によっても製造される。

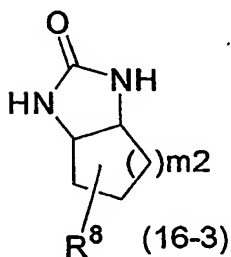
1 2 0



[式中、m 2、R⁶ および R⁸ は、項 [1] 記載と同義であり、R^{5 1} および R⁵ は、製造法 1 記載と同義であり、P¹ は、製造法 6 記載と同義である。]

1) 工程 1

- 5 文献 (例えば J. Am Chem. Soc. 124, 7421 (2002) 等) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (1 3 - 2) を式



[式中、R⁸ および m 2 は、前記記載と同義である。] で表される化合物 (1 6 - 3) と反応させることにより、化合物 (1 6 - 1) を製造することができる。

10 2) 工程 2

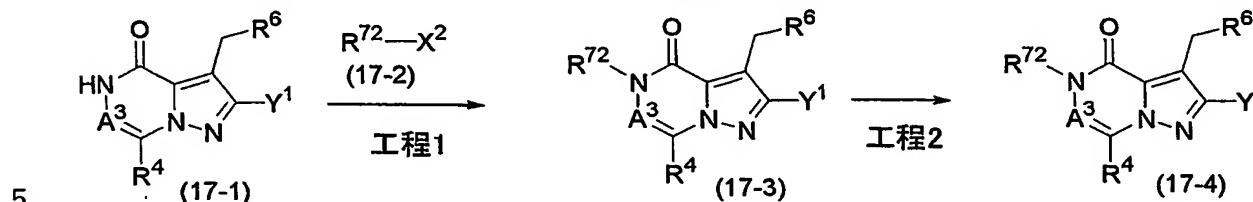
製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造方法と同様な方法によって、化合物 (1 6 - 1) から化合物 (1 6 - 2) を製造することができる。

3) 工程 3

- 15 文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (1 6 - 2) から化合物 (1 5 - 8) を製造することができる。

製造法 1 7

式 (I) で表される化合物のうち、式 (17-4) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^4 、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 A^3 は項 [2] 記載と同義であり、 Y^1 は製造法 1 記載と同義であり、式 (17-1) で表される化合物は、製造法 26 記載の化合物 (26-6) もしくは製造法 27 記載の化合物 (27-3) であるか、 R^1 が水素原子である、製造法 1 もしくは製造法 6 記載の化合物 (1-6)、製造法 8 記載の化合物 (8-1)、化合物 (8-4) もしくは化合物 (8-6)、製造法 9 記載の化合物 (9-3)、製造法 10 記載の化合物 (10-4) もしくは化合物 (10-6)、製造法 12 記載の化合物 (12-6)、製造法 13 記載の化合物 (13-6) もしくは化合物 (13-9)、製造法 14 記載の化合物 (14-2)、製造法 15 記載の化合物 (15-9)、製造法 28 記載の化合物 (28-10)、製造法 29 記載の化合物 (29-7) または製造法 30 記載の化合物 (30-2) を表し、 R^{72} は、項 [1] 記載の R^1 として表される「置換されてもよいアルキル基」または「置換されてもよいシクロアルキル基」を表し、 X^2 は、脱離基 (例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、または p -トルエンスルホニルオキシ等) を表す。]

20

1) 工程 1

化合物 (17-3) は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 (17-1) および化合物 (17-2) を反応させることにより製造することができる。塩基としては、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシド、水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物 (17-3) に対し通常 1~5 当量の範囲から選択される。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラ

25

1 2 2

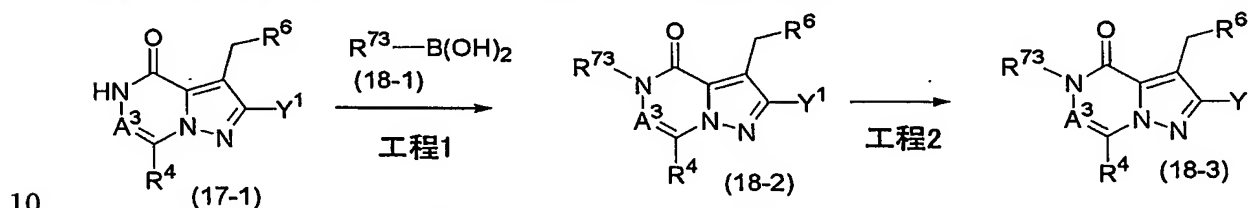
ン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、これらの混合溶媒等が挙げられる。
反応温度としては、約10℃～約50℃の範囲から選択することができる。

2) 工程2

製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(17-3)から化合物(17-4)を製造することができる。

製造法18

式(I)で表される化合物のうち、式(18-3)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^4 、 R^6 および Y は、項[1]記載と同義であり、 A^3 は項[2]記載と同義であり、 Y^1 は製造法1記載と同義であり、式(17-1)は前記記載と同義であり、 R^{73} は、項[1]記載の R^1 として表される「置換されてもよいアリール基」または「置換されてもよいヘテロアリール基」を表す。]

15 1) 工程1

文献(例えばTetrahedron 55, 12757 (1999)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(17-1)から化合物(18-2)を製造することができる。

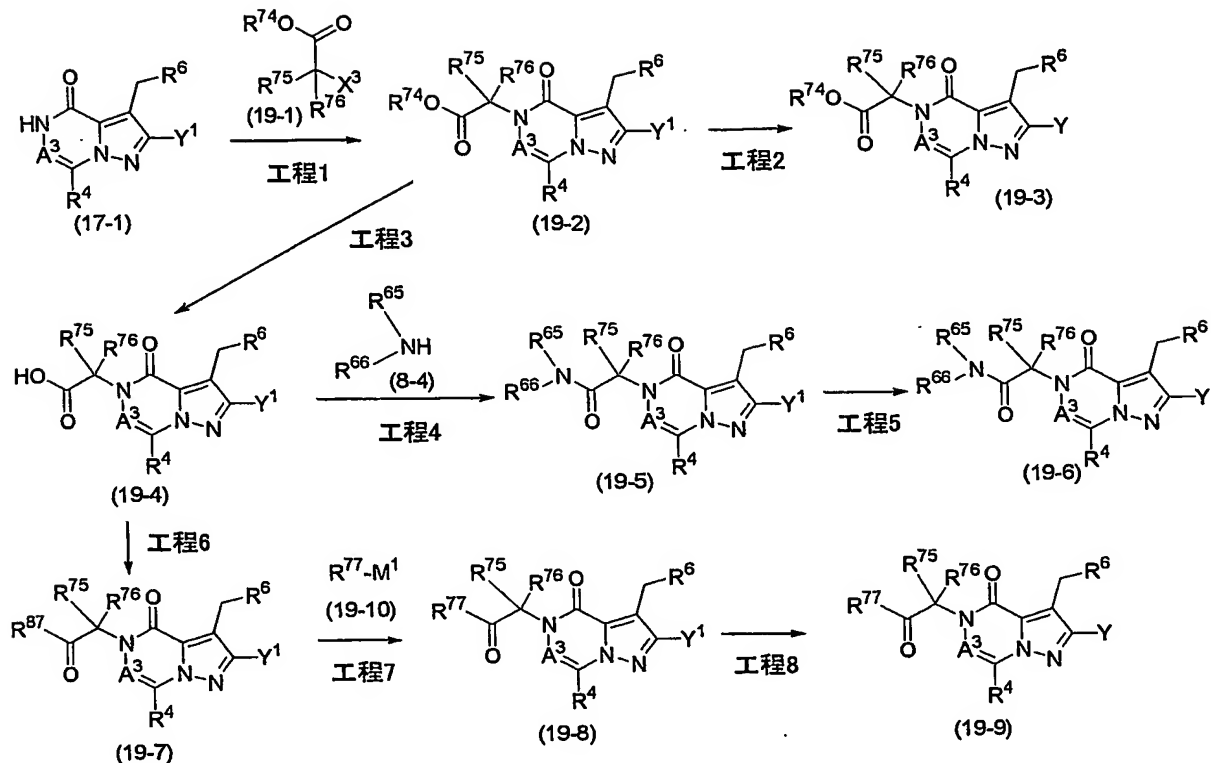
2) 工程2

20 製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(18-2)から化合物(18-3)を製造することができる。

製造法19

25 式(I)で表される化合物のうち、式(19-3)、式(19-6)および式(19-9)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

1 2 3



[式中、R⁴、R⁶ およびYは、項 [1] 記載と同義であり、A³は項 [2] 記載と同義であり、Y¹は製造法 1 記載と同義であり、式 (17-1) は前記記載と同義であり、R⁶⁵ およびR⁶⁶ は、製造法 8 記載と同義であり、R⁷⁷ およびM¹ は、製造法 9 記載と同義であり、X³ は、脱離基（例えば、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、またはp-トルエンスルホニルオキシ等）を表し、R⁷⁴ は、アルキル基を表す。R⁷⁵およびR⁷⁶ はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシもしくはイソプロポキシを表すか、またはR⁷⁵およびR⁷⁶が一緒になって、隣接する炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルとなってもよい。R⁷⁷は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基を表す。]

1) 工程 1

製造法 17 における工程 1 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (

17-1) から化合物 (19-2) を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (1

1 2 4

9-2) から化合物 (19-3) を製造することができる。

3) 工程 3

製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (19-2) から化合物 (19-4) を製造することができる。

5 4) 工程 4

製造法 8 における工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (19-4) から化合物 (19-5) を製造することができる。

5) 工程 5

10 製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (19-5) から化合物 (19-6) を製造することができる。

6) 工程 6 ~ 工程 7

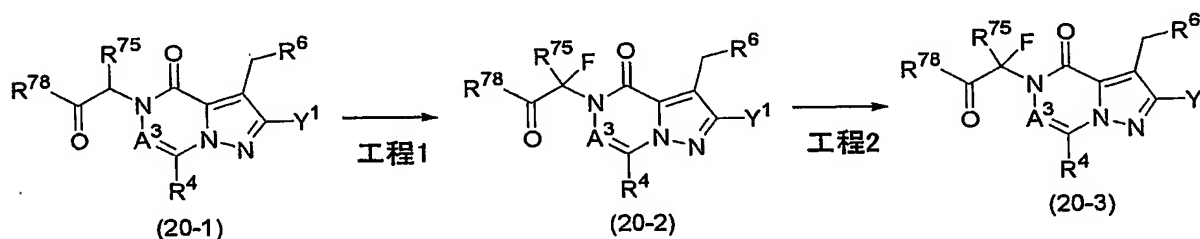
製造法 9 における工程 1 ~ 工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (19-4) から化合物 (19-8) を製造することができる。

7) 工程 8

15 製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (19-8) から化合物 (19-9) を製造することができる。

製造法 20

20 式 (I) で表される化合物のうち、式 (20-3) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R⁴、R⁶ および Y は、項 [1] 記載と同義であり、A³ は項 [2] 記載と同義であり、Y¹ は製造法 1 記載と同義であり、式 (20-1) で表される化合物は、R⁷⁶ が水素原子である、製造法 19 記載の化合物 (19-2)、化合物 (19-5) もしくは化合物 (19-8) を表す。R⁷⁸ は、製造法 19 の R⁷⁴O、R⁶⁵R⁶⁶N または R⁷⁷ を表す。R⁶⁵、R⁶⁶、R⁷⁴ および R⁷⁷ は前記記載と同義であ

25

1 2 5

る。]

1) 工程 1

文献 (Angew. Chem. 108, 1082 (1996)、Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 3275 (1998)、Tetrahedron Lett. 32, 1779 (1991)等) に記載された製造法と同様な方法

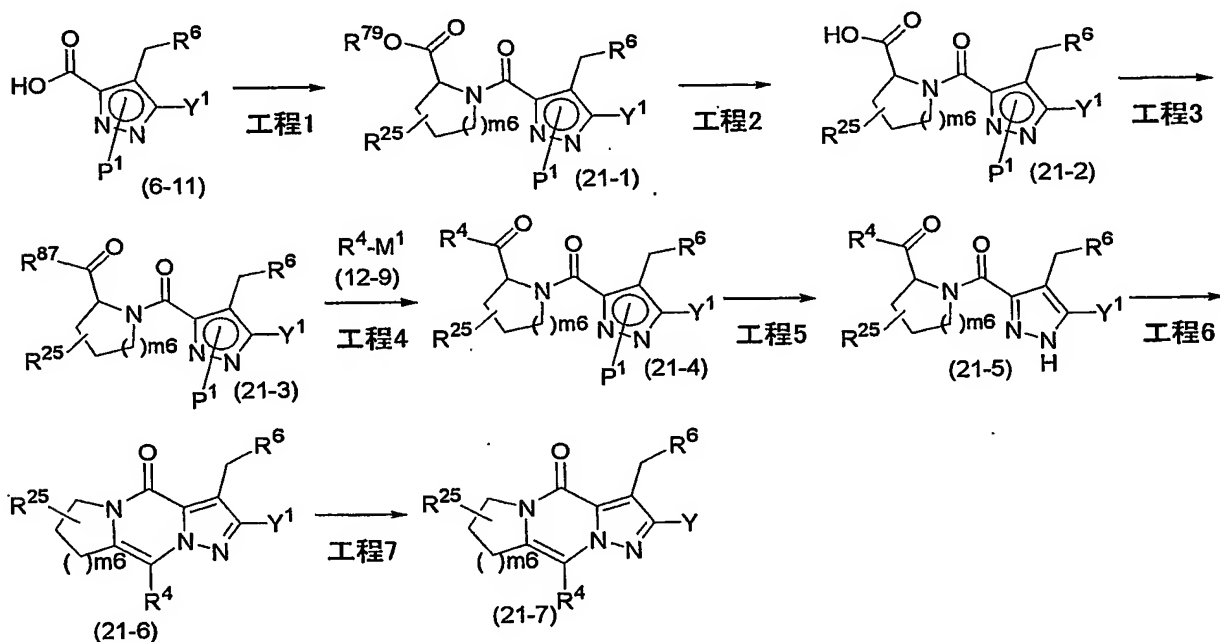
5 によって、化合物 (20-1) から化合物 (20-2) を製造することができる。

2) 工程 2

製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (20-2) から化合物 (20-3) を製造することができる。

10 製造法 2 1

式 (I) で表される化合物のうち、式 (21-7) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^4 、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{79} は、アルキル

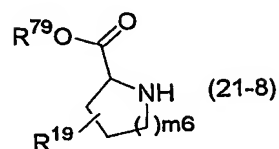
15 基を表し、 Y^1 は、製造法 1 記載と同義であり、 P^1 は、製造法 6 記載と同義であり、 R^{87} および M^1 は、製造法 9 記載と同義である。 $m6$ および R^{25} は、前記記載と同義である。]

1) 工程 1

製造法 1 における工程 3 の (3) に記載された製造法と同様な方法によって、化

1 2 6

化合物(21-1)は、化合物(6-11)と式



[式中、 m_6 、 R^{25} および R^{79} は、前記記載と同義である。] で表される化合物(21-8)を反応させることにより、製造することができる。

5 2) 工程2

製造法1における工程3の(2)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(21-1)から化合物(21-2)を製造することができる。

3) 工程3～工程4

10 製造法9における工程1～工程2に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(21-2)から化合物(21-4)を製造することができる。

4) 工程5

文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(21-4)から化合物(21-5)を製造することができる。

15 5) 工程6

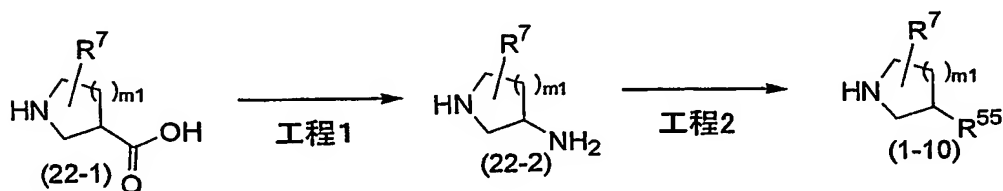
製造法1における工程3の(4)に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(21-5)から化合物(21-6)を製造することができる。

6) 工程7

20 製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物(21-6)から化合物(21-7)を製造することができる。

製造法22

製造法1記載の化合物(1-10)は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。



1 2 7

[式中、 R^7 および m_1 は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{55} は、製造法 1 記載と同義である。]

1) 工程 1

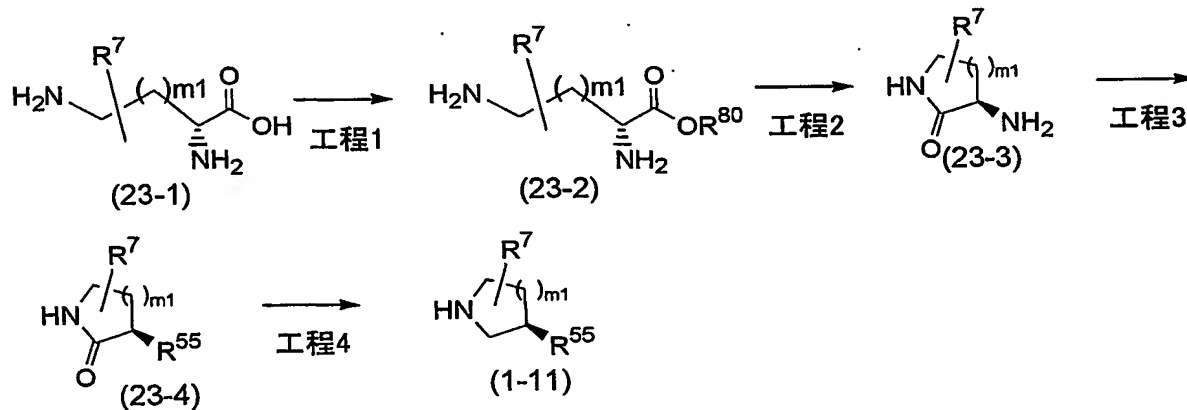
文献 (例えば J. Org. Chem. 58, 879 (1993) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (22-1) から化合物 (22-2) を製造することができる。

2) 工程 2

文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (22-2) から化合物 (1-10) を製造することができる。

製造法 2 3

製造法 1 記載の化合物 (1-11) および製造法 1 3 記載の化合物 (は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。



[式中、 R^7 および m_1 は項 [1] 記載と同義であり、 R^{55} は製造法 1 記載と同義であり、 R^{80} は、アルキル基を表す。]

1) 工程 1

化合物 (23-2) は、アルコール系溶媒中、化合物 (23-1) を塩化チオニルと反応させることにより、製造することができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール等が挙げられる。塩化チオニルの使用量としては、化合物 (23-1) に対し通常 2 ~ 10 当量の範囲から選択される。反応温度としては、

約-90℃～約30℃の範囲から選択することができる。

2) 工程2

化合物(23-3)は、水溶媒中、化合物(23-2)を塩基と反応させることにより、製造することができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は、約30℃～約100℃の範囲から選択することができる。

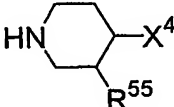
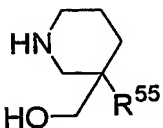
3) 工程3

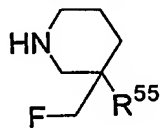
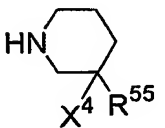
文献(例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物(23-3)から化合物(23-4)を製造することができる。

4) 工程4

化合物(1-11)は、不活性溶媒中、化合物(23-4)を還元剤と反応させることにより、製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、またはボラン錯体(ボラン-ジメチルスルフィド錯体またはボラン-テトラヒドロフラン錯体等)等が挙げられる。不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-20℃～約60℃の範囲から選択される。

化合物(1-10)の具体的な例として、化合物(1-10a)から化合物(1-10j)の合成例を以下に示す。化合物(1-10a)から化合物(1-10j)は、薬学上許容される塩を含む。

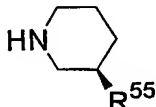
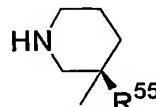
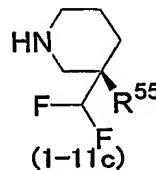
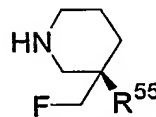
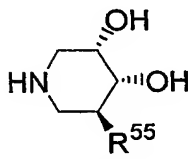
化合物	製造方法
	WO 02/48138 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
(1-10a): $X^4 = CH_3$	
(1-10b): $X^4 = CH_2CH_3$	
(1-10c): $X^4 = CH_2CH_2OH$	
(1-10d): $X^4 = CH_2CH_2F$	
(1-10e): $X^4 = H$	
	J. Org. Chem. 44, 2732 (1979) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
(1-10f)	

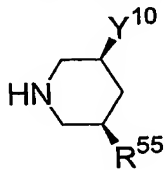
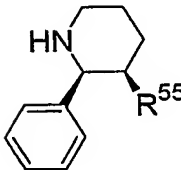
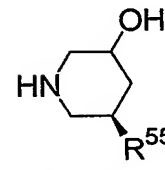
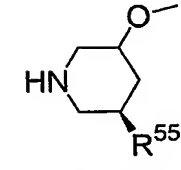
化合物	製造方法
	化合物(1-10f)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。
(1-10g)	
	Arch. Pharm. 322, 499 (1989) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
(1-10h): $X^4 = CH_3$	
(1-10i): $X^4 = CH_2CH_3$	
(1-10j): $X^4 = CH_2CH_2CH_3$	

[式中、 R^{55} は製造法 1 記載と同義である。]

- 5 化合物(1-10e)の塩酸塩は、市販品を用いることもできる。また、化合物(1-10)は、置換DL-オルニチンから、公知の方法で合成することもできる。具体的には文献(例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック 著, VCH publisher Inc., 1989 等)に記載されている方法等が挙げられる。
- 10 化合物(1-11)の具体的な例として、化合物(1-11a)から化合物(1-11i)の合成例を以下に示す。化合物(1-11a)から化合物(1-11i)は、薬学上許容される塩を含む。

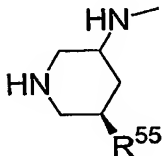
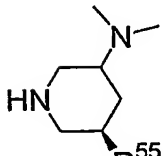
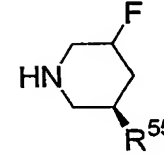
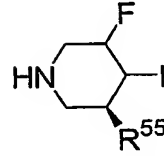
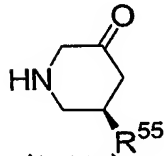
1 3 0

化合物	製造方法
 (1-11a)	WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-11b)	Int. J. Peptide Protein Res. 40, 119 (1992) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-11c)	US 4413141 WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-11d)	Tetrahedron: Asymmetry 8, 327 (1997) WO 01/27082 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 (1-11e)	Tetrahedron: Asymmetry 11, 567 (2000) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

化合物	製造方法
 <p>(1-11f)</p>	<p>Chem. Eur. J. 6, 2830 (2000) WO 00/26332 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-11g)</p>	<p>特表2002-525325 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-11h)</p>	<p>Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 2605 (1980) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)</p>
 <p>(1-11i)</p>	<p>化合物(1-11h)を出発原料に、例えば J. Am. Chem. Soc. 80, 2584 (1958)、 J. Chem. Soc. PT1 499 (1972)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>

[式中、R⁵⁵ は製造法 1 記載と同義である。Y¹⁰はNH₂、NHBoc、NHCBzを表す。]

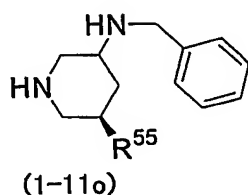
- 5 化合物(1-11)の具体的な例として、化合物(1-11j)から化合物(1-11v)の合成例を以下に示す。化合物(1-11j)から化合物(1-11v)は、薬学上許容される塩を含む。

化合物	製造方法
 <p>(1-11j)</p>	<p>化合物(R⁵⁵がNH₂である1-11f)を出発原料に、 例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-11k)</p>	<p>化合物(R⁵⁵がNH₂である1-11f)を 出発原料に、例えば J. Chem. Soc. Chem. Commun. 611 (1981)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-11l)</p>	<p>化合物(1-11h)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-11m)</p>	<p>化合物(1-11e)を出発原料に、例えば J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>
 <p>(1-11n)</p>	<p>化合物(1-11h)を出発原料に、例えば Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2857 (1991)、 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999) Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) に記載の方法に従う。</p>

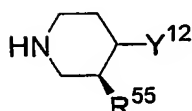
1 3 3

化合物

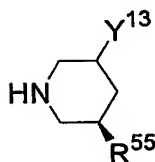
製造方法



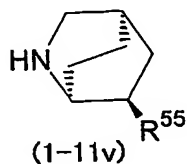
化合物 (R^{55} が NH_2 である1-11f)
を出発原料に、例えば
Tetrahedron Lett. 40, 5609(1999)、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
Protective Groups in Organic Synthesis
2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
に記載の方法に従う。



J. Med. Chem. 35, 833 (1992)
"Comprehensive Organic transformation",
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
Protective Groups in Organic Synthesis
2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)



化合物 (R^{55} が NH_2 である1-11f)
を出発原料に、例えば
"Comprehensive Organic transformation",
R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
Protective Groups in Organic Synthesis
2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
に記載の方法に従う。



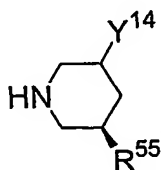
WO 02/068420
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
Protective Groups in Organic Synthesis
2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)

[式中、 R^{55} は製造法 1 記載と同義である。]

化合物 (1-11) の具体的な例として、化合物 (1-11w) から化合物 (1-11dd) の合成例を以下に示す。化合物 (1-11w) から化合物 (1-11dd) は、薬学上許容される塩を含む。

化合物

製造方法



(1-11w): $Y^{14} = 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-11x): $Y^{14} = 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-11y): $Y^{14} = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

(1-11z): $Y^{14} = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-11aa): $Y^{14} = 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-11bb): $Y^{14} = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5$

(1-11cc): $Y^{14} = \text{C}_6\text{H}_5$

(1-11dd): $Y^{14} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

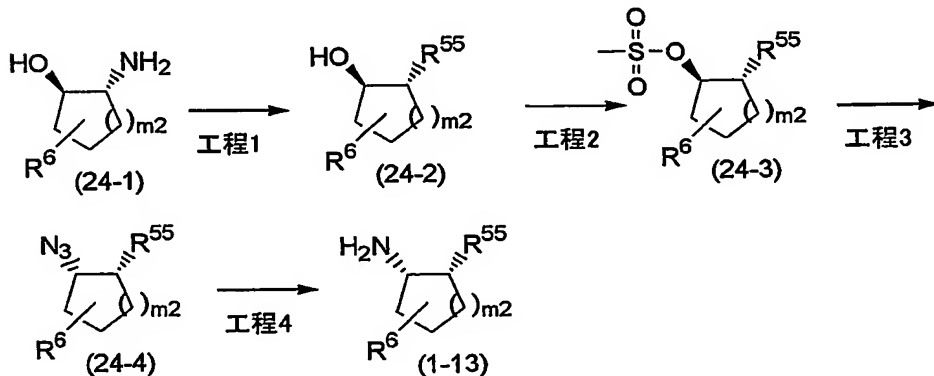
化合物(1-11n)を出発原料に、例えば
 “Comprehensive Organic transformation”,
 R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989
 、J. Org. Chem. 66, 3593 (2001),
 J. Prakt. Chem. 342, 421 (2000),
 Tetrahedron Lett. 36, 5611 (1994),
 J. Org. Chem. 53, 5143 (1988),
 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1281 (2001),
 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2233 (1999)
 Protective Groups in Organic Synthesis
 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)
 に記載の方法に従う。

[式中、 R^{55} は製造法 1 記載と同義である。]

5 化合物 (1-11) は、置換D-オルニチンから、公知の方法で合成することがで
 きる。具体的には文献 (例えばComprehensive Organic transformation”, R. C.
 ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等) に記載されている方法等が挙げられ
 る。

製造法 2 4

10 製造法 1 記載の化合物 (1-13) は、例えば下記に示す方法に従って製造する
 ことができる。



[式中、 R^6 および m_2 は項 [1] 記載と同義であり、 R^{55} は製造法 1 記載と同
 義である。]

1 3 5

1) 工程 1

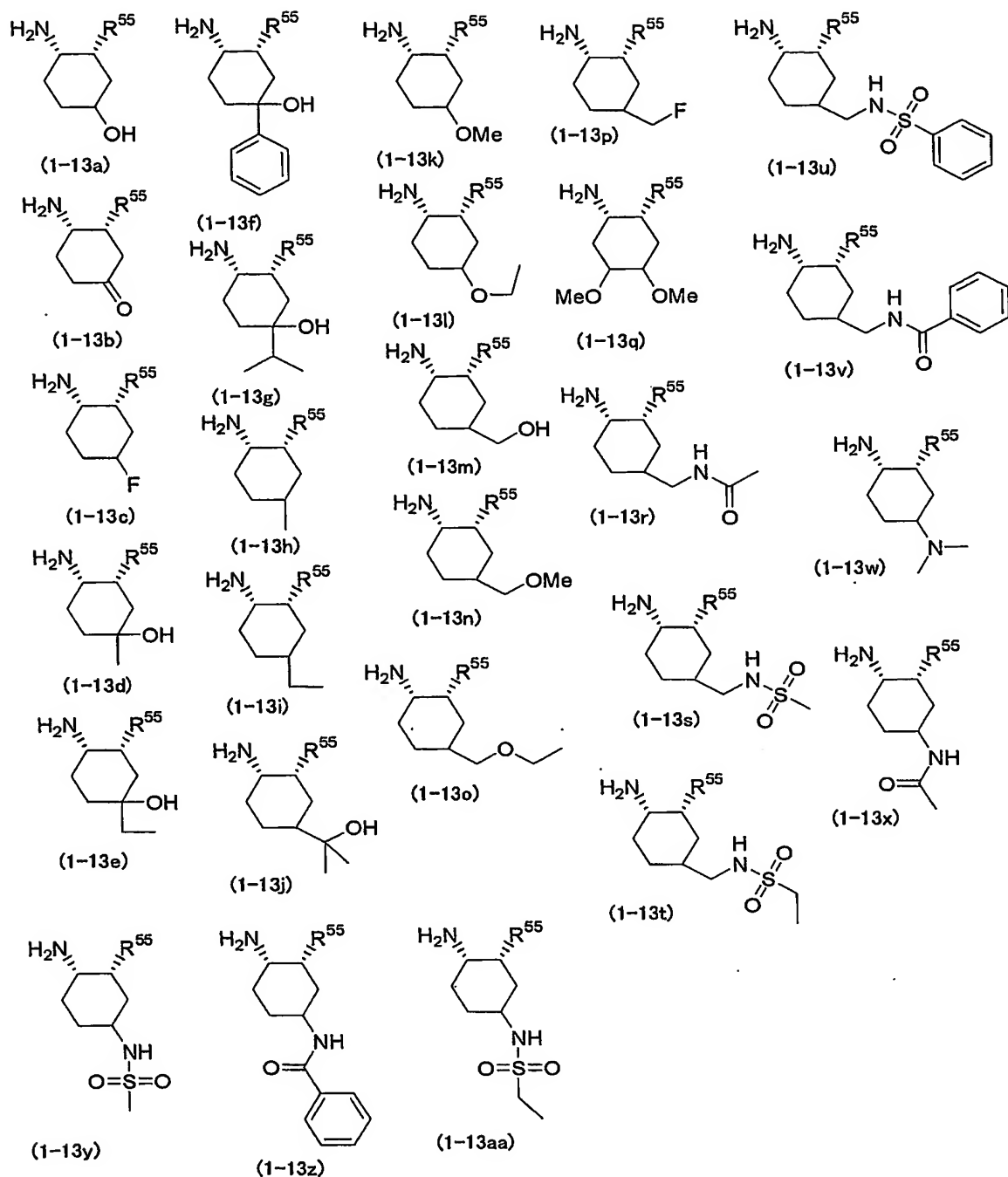
文献（例えばProtective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等）などに記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（24-1）から化合物（24-2）を製造することができる。化合物（24-1）は、文献（例えばJ. Org. Chem. 50, 4154 (1985) 等）に記載された製造法と同様な方法によって製造することができる。

2) 工程 2～工程 4

文献（例えばComprehensive Organic transformation”, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された同様な方法によって、化合物（24-2）から化合物（1-13）を製造することができる。

化合物（1-13）の具体的な例として、化合物（1-13a）から化合物（1-13aa）の合成例を以下に示す。化合物（1-13a）から化合物（1-13aa）は、薬学上許容される塩を含む。化合物（1-13a）から化合物（1-13aa）は、文献（例えばWO 01/74774、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc.; 1989等）に記載された方法に従って、製造することができる。

1 3 6

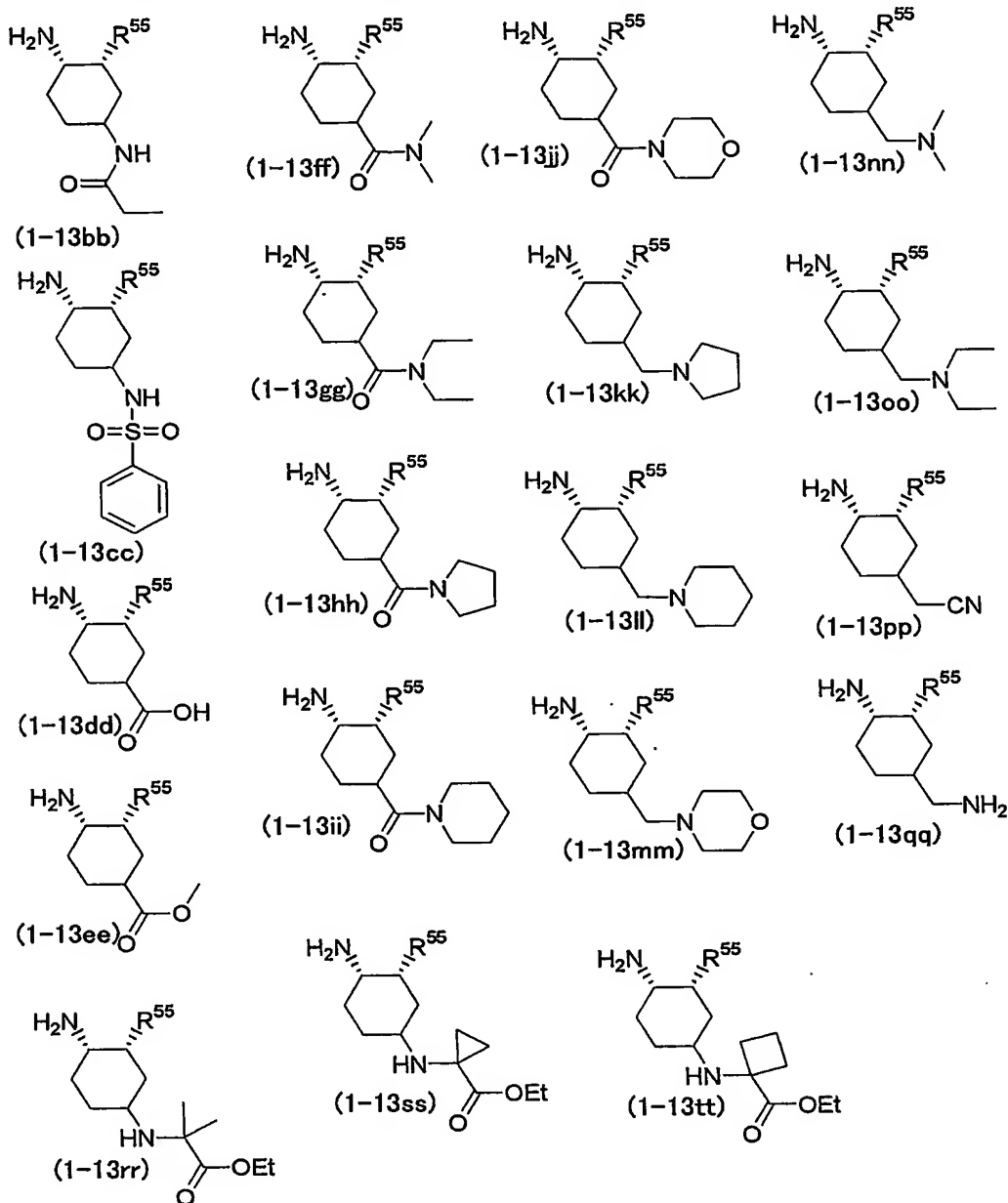


[式中、 R^{55} は製造法 1 記載と同義である。]

化合物(1-13)の具体的な例として、化合物(1-13bb)から化合物(1-13tt)の合成例を以下に示す。化合物(1-13bb)から化合物(1-13tt)は、薬学上許容される塩を含む。化合物(1-13bb)から化合物(1-13tt)は、文献(例えばWO 01/74774、Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989、Protective Groups in Organi

1 3 7

c Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載された方法に従って、製造することができる。



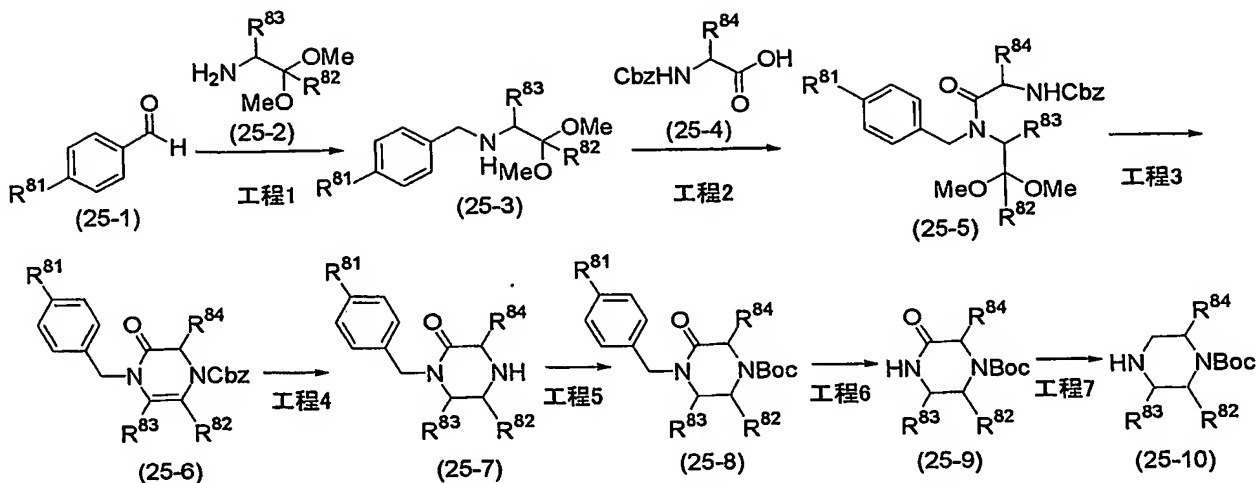
[式中、 R^{55} は製造法 1 記載と同義である。]

5

製造法 2 5

製造法 1 記載の化合物 (1-14) の具体例として示される化合物 (25-9) および製造法 13 記載の化合物 (13-10) の具体例として示される化合物 (25-8) は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

138



〔式中、 R^{82} 、 R^{83} および R^{84} は、各々独立して、「水素原子」、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいアリール基」または「置換されてもよいアララルキル基」を表し、 R^{81} は、水素原子またはメトキシを表す。〕

1) 工程1

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等）に記載された同様な方法によって、化合物（25-2）を用いた、化合物（25-1）の還元アミノ化反応を行い、化合物（25-3）を製造することができる。

2) 工程2～4

文献（WO 01/07436 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（25-3）から化合物（25-7）を製造することができる。

3) 工程5

文献（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（25-7）から化合物（25-8）を製造することができる。

4) 工程6

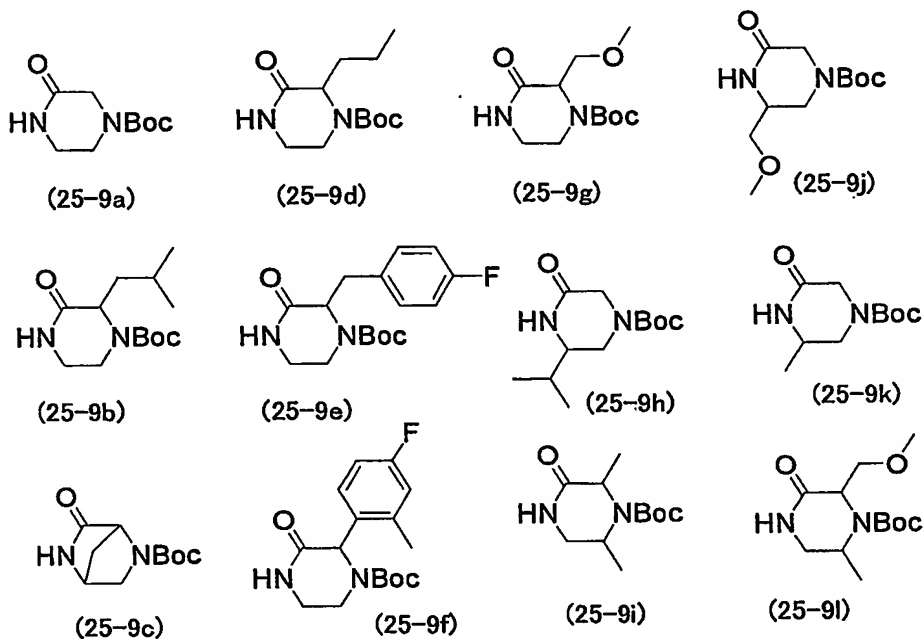
文献（例えばJ. Chem. Soc. Perkin Trans. I 3281 (2001)、Heterocycles 38, 17 (1994)、Tetrahedron Lett. 34, 6673 (1993)、J. Org. Chem. 60, 4602 (1995)、J. Med. Chem. 38, 2866 (1995) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（25-8）から化合物（25-9）を製造することができる。

5) 工程 7

文献（例えばComprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., 1989 等）に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物（25-9）から化合物（25-10）を製造することができる。

5

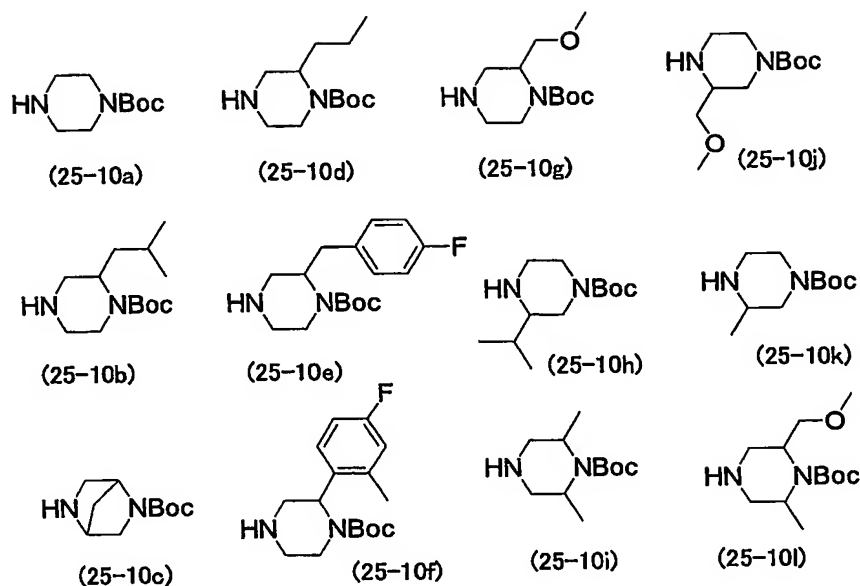
化合物（25-9）の具体的な例として、化合物（25-9a）から化合物（25-91）の合成例を以下に示す。化合物（25-9a）から化合物（25-91）は、薬学上許容される塩を含む。



10

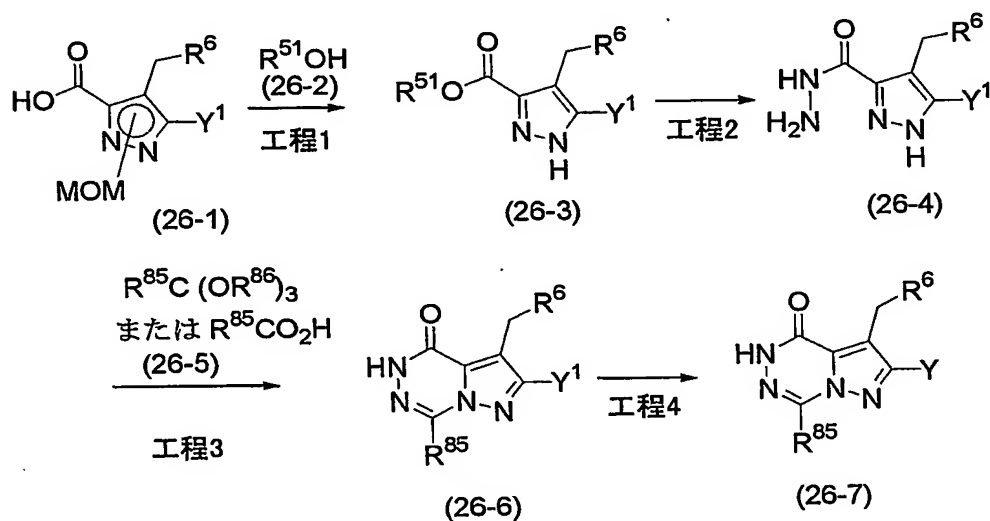
化合物（25-10）の具体的な例として、化合物（25-10a）から化合物（25-101）の合成例を以下に示す。化合物（25-10a）から化合物（25-101）は、薬学上許容される塩を含む。

1 4 0



製造法 2 6

式 (I) で表される化合物のうち、式 (26-7) で表される化合物またはその
5 塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 R^{51} および Y^1 は、製造
法 1 記載と同義であり、式 (26-1) で表される化合物は、製造法 6 記載の式 (26-11) で表される化合物のうち、 $P1$ が MOM 基である化合物であり、 R^{85}
10 は、「水素原子」、「置換されてもよいアルキル基」、「置換されてもよいシクロアルキル基」、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアルコキ

1 4 1

シカルボニル基」、「置換されてもよいアルキルアミノ基」、「置換されてもよいアリール基」、「置換されてもよいアラルキル基」、「置換されてもよいヘテロアリール基」または「置換されてもよいヘテロアリールアルキル基」を表し、 R^{86} は、アルキル基を表す。]

5 1) 工程 1

化合物(26-3)は、化合物(26-1)と化合物(26-2)を、酸存在下、アルコール系溶媒中反応させることにより製造することができる。酸としては、塩酸、りん酸、硫酸、等が挙げられ、好適には塩酸が挙げられる。酸は、溶媒として用いることが出来、アルコール系溶媒に対して、通常触媒量～大過剰の範囲から
10 選択される。アルコール系溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約150℃の範囲から選択され、還流下あるいは封管中で反応を行う。本反応において、 Y^1 における1級アミノ基または2級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John
15 Wiley & Sons, Inc.)等)に記載された製造法と同様な方法によって、 Y における1級アミノ基または2級アミノ基を再び保護基(例えば、BocまたはCbz等)で保護することができる。

2) 工程 2

化合物(26-4)は、化合物(26-3)とヒドラジン・1水和物を、不活性
20 溶媒の存在下または非存在下に、反応させることにより製造される。不活性溶媒の存在下では、ヒドラジン・1水和物の使用量としては、化合物(26-3)に対して、通常1当量～大過剰の範囲から選択される。不活性溶媒の非存在下では、ヒドラジン・1水和物を溶媒として用いることができる。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、2-プロパノール等)、ジメチル
25 ホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約50℃～約170℃の範囲から選択されるが、通常還流下に反応を行う。

3) 工程 3

化合物(26-5)が $R^{85}C(OR^{86})_3$ の場合は、化合物(26-6)は、化合物(26-4)と化合物(26-5)を酸存在下、不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。化合物(26-5)の使用量としては、化合物(

30

1 4 2

- 26-4) に対し通常1当量～大過剰の範囲から選択される。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸、もしくはトリフルオロ酢酸、酢酸等の有機酸等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、2-プロパノール等）、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。酸は、溶媒として用いることができる。反応温度は、約50℃～約150℃の範囲から選択される。また化合物（26-5）が $R^{8,5}CO_2H$ の場合には、化合物（26-6）は、化合物（26-4）と化合物（26-5）を酸存在下、反応させることにより製造することができる。化合物（26-5）の使用量としては、化合物（26-4）に対し通常1当量～大過剰の範囲から選択される。酸としては、塩酸、硫酸、ポリリン酸等の無機酸が挙げられる。酸は、溶媒として用いることができる。反応温度は、約50℃～約200℃の範囲から選択される。本反応において、 Y^1 における1級アミノ基または2級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等）に記載された製造法と同様な方法によって、Yにおける1級アミノ基または2級アミノ基を再び保護基（例えば、BocまたはCbz等）で保護することができる。

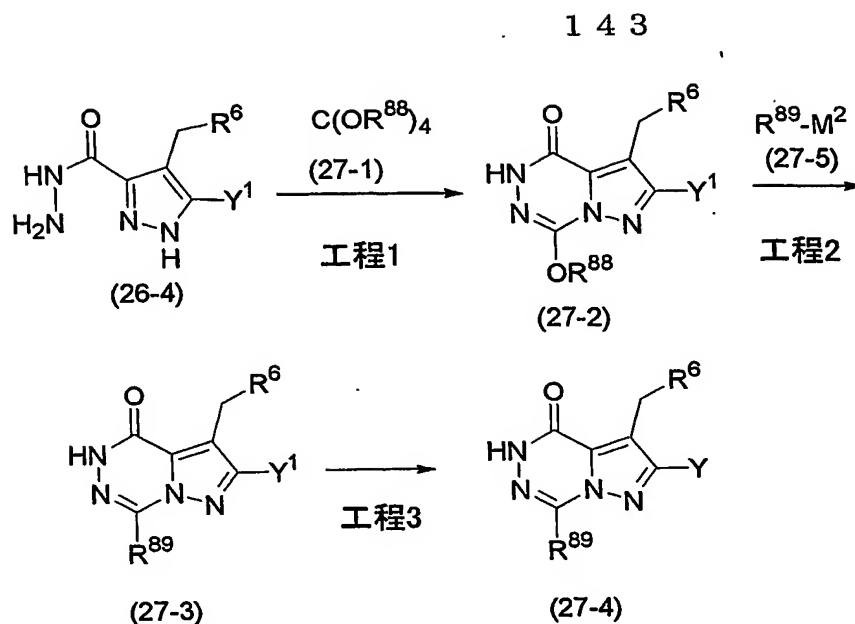
4) 工程4

製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物（26-6）から化合物（26-7）を製造することができる。

20

製造法27

式(I)で表される化合物のうち、式(27-4)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、R⁶ およびYは、項 [1] 記載と同義であり、Y¹ は、製造法1記載と同義であり、M²は製造法10記載と同義である。R⁸⁸ は、アルキル基を表し、R⁸⁹ は、「置換されてもよいアルコキシ基」、「置換されてもよいアミノ基」、「置換されてもよいアリールオキシ基」、「置換されてもよいアルキルチオ基」、「置換されてもよいアリールチオ基」を表す。]

1) 工程1

文献 (例えばSynlett 11, 1670 (2000)、Tetrahedron Lett. 34, 6127 (1998)、J. Org. Chem. 58, 3387 (1993) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (26-4) から化合物 (27-2) を製造することができる。

2) 工程2

文献 (例えばJ. Heterocycl. Chem. 39, 97 (2002)、Eur. J. Med. Chem. 27, 251 (1992)、J. Med. Chem. 38, 3558 (1995) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (27-2) から化合物 (27-3) を製造することができる。

3) 工程3

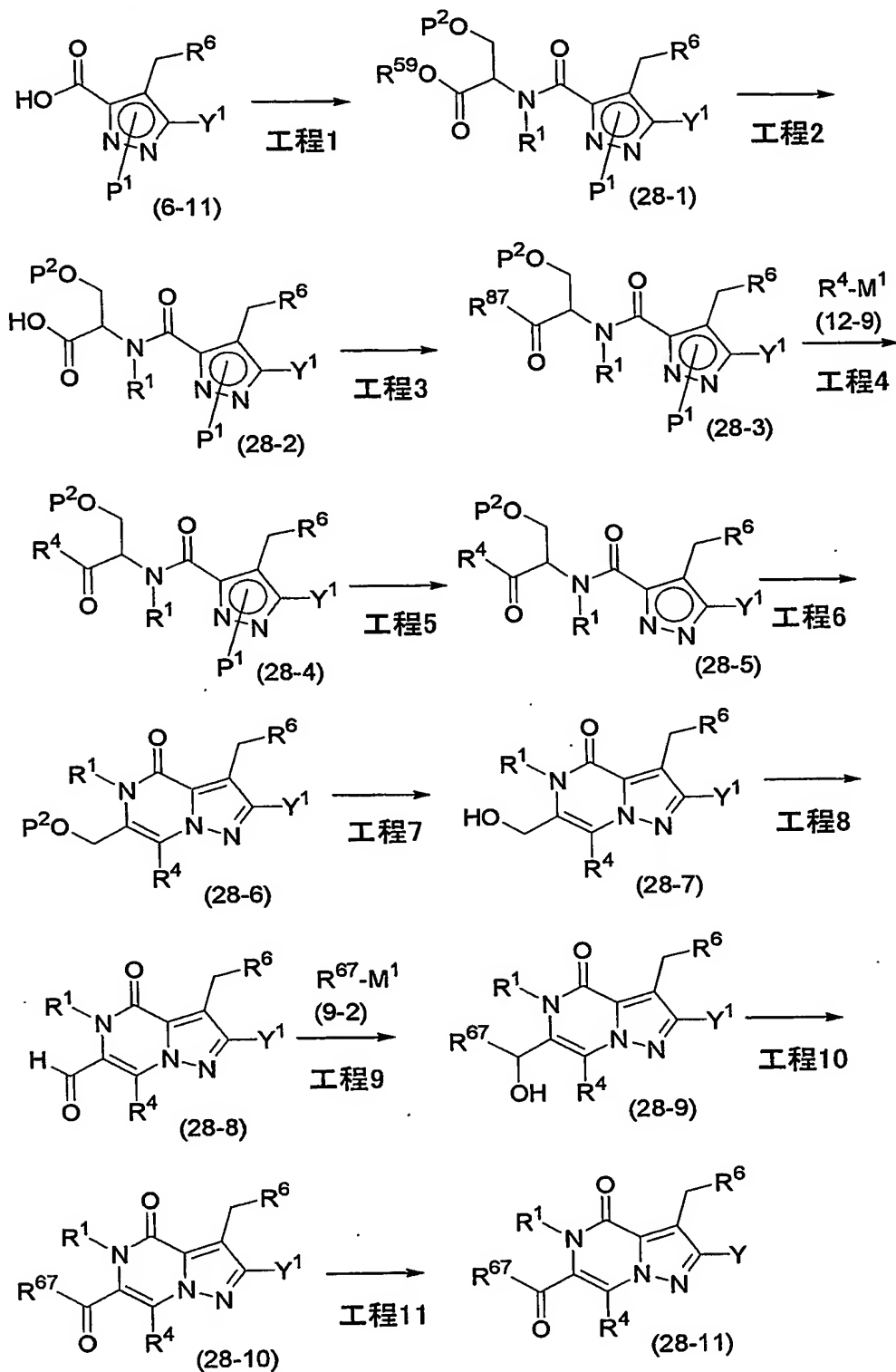
製造法1における工程6に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (27-3) から化合物 (27-4) を製造することができる。

20 製造法28

式 (I) で表される化合物のうち、式 (28-11) で表される化合物またはそ

1 4 4

の塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^1 、 R^4 、 R^6 および Y^1 は、項 [1] 記載と同義であり、 Y^1 は、製造法 1 記載と同義であり、 R^{67} 、 R^{87} および M^1 は、製造法 9 記載と同義であり

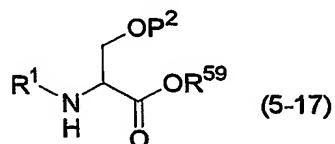
1 4 5

、 R^{59} および P^2 は、製造法 5 記載と同義であり、 P^1 は、製造法 6 記載と同義である。]

1) 工程 1

製造法 1 における工程 3 の (3) に記載された製造法と同様な方法によって、化

5 合物 (6-11) と式



[式中、 R^1 、 R^{59} および P^2 は、前記記載と同義である。]で表される化合物 (5-17) から化合物 (28-1) を製造することができる。

2) 工程 2

10 製造法 1 における工程 3 の (2) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (28-1) から化合物 (28-2) を製造することができる。

3) 工程 3～工程 4

製造法 9 における工程 1～工程 2 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (28-2) から化合物 (28-4) を製造することができる。

15 4) 工程 5

文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (28-4) から化合物 (28-5) を製造することができる。

5) 工程 6

20 製造法 1 における工程 3 の (4) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (28-5) から化合物 (28-6) を製造することができる。

本反応において、 Y^1 における 1 級アミノ基または 2 級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献 (例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載された製造法
25 と同様な方法によって、 Y における 1 級アミノ基または 2 級アミノ基を再び保護基 (例えば、Boc または Cbz 等) で保護することができる。

6) 工程 7

文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wil

ey & Sons, Inc.) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (28-6) から化合物 (28-7) を製造することができる。

7) 工程 8

製造法 5 における工程 11 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (

5 28-7) から化合物 (28-8) を製造することができる。

8) 工程 9 ~ 工程 10

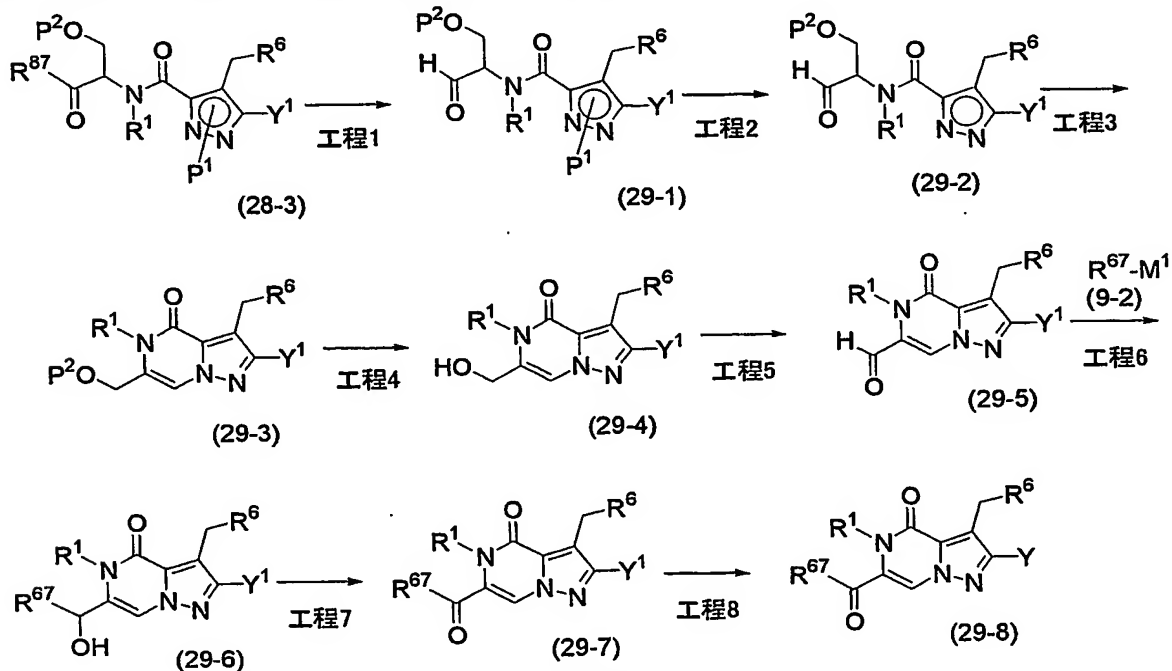
文献 (例えば Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック 著, VCH publisher Inc., (1989) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (28-8) から化合物 (28-10) を製造することができる。

10 9) 工程 11

製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (28-10) から化合物 (28-11) を製造することができる。

製造法 29

15 式 (I) で表される化合物のうち、式 (29-8) で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^1 、 R^6 および Y^1 は、項 [1] 記載と同義であり、 Y^1 は、製造法 1 記載と同義であり、 R^{67} 、 R^{87} および M^1 は、製造法 9 記載と同義であり、 R^5

⁹ および P² は、製造法 5 記載と同義であり、P¹ は、製造法 6 記載と同義である。
。]

1) 工程 1

製造法 5 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (2
5 8-3) から化合物 (29-1) を製造することができる。

2) 工程 2

文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (29-1) から化合物 (29-2) を製造することができる。

10 3) 工程 3

製造法 1 における工程 3 の (4) に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (29-2) から化合物 (29-3) を製造することができる。

本反応において、Y¹ における 1 級アミノ基または 2 級アミノ基の保護基が脱離した化合物が生成する場合もあるが、文献 (例えば、Protective Groups in Organic
15 ic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載された製造法と同様な方法によって、Y における 1 級アミノ基または 2 級アミノ基を再び保護基 (例えば、Boc または Cbz 等) で保護することができる。

4) 工程 4

文献 (例えば Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (29-3) から化合物 (29-4) を製造することができる。
20

5) 工程 5

製造法 5 における工程 11 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (29-4) から化合物 (29-5) を製造することができる。

25 6) 工程 6 ~ 工程 7

文献 (例えば Comprehensive Organic transformation, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., (1989) 等) に記載されている方法等と同様な方法によって、化合物 (29-5) から化合物 (29-7) を製造することができる。

7) 工程 8

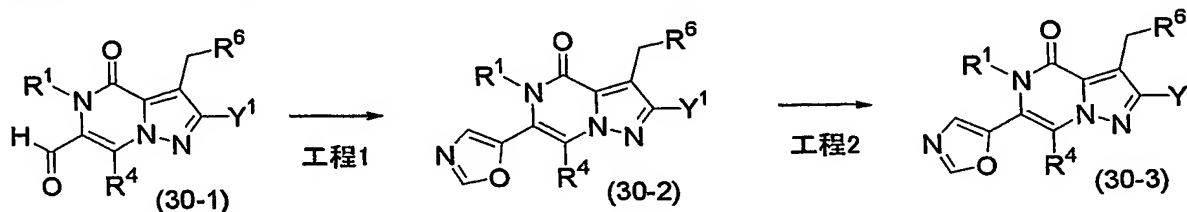
30 製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (2

148

9-7) から化合物 (29-8) を製造することができる。

製造法 30

式 (I) で表される化合物のうち、式 (30-3) で表される化合物またはその
5 塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。



[式中、 R^1 、 R^4 、 R^6 および Y は、項 [1] 記載と同義であり、 Y^1 は、製造
法 1 記載と同義であり、式 (30-1) で表される化合物は、製造法 28 記載の化
合物 (28-8) または製造法 29 記載の化合物 (29-5) を表す。]

10 1) 工程 1

文献 (例えば Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 2879 (2002) 等) に記載された製
造法と同様な方法によって、化合物 (30-1) から化合物 (30-2) を製造す
ることができる。

2) 工程 2

15 製造法 1 における工程 6 に記載された製造法と同様な方法によって、化合物 (30-2) から化合物 (30-3) を製造することができる。

以上において使用した原料や試薬などは、特にことわらない限り、市販の化合物
であるか、または公知の化合物から公知の方法を用いて製造することができる。

20

以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカル
ボキシ基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい
部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施
した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的と
25 する化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシ基などを保護する
保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、こ
のような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる (例えば

、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法)。

- 例えば、水酸基の保護基としては、tert-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。また、tert-ブチルジメチルシリル基の場合は、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムの存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うこともできる。アミノ基の保護基の除去は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより行なわれ、ベンジルオキシカルボニル基の場合は、例えば、臭化水素酸などの酸存在下、酢酸などの溶媒中で反応させることにより行うことができる。
- カルボキシ基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中、酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

- 式 (I) で表される二環性ピラゾール誘導体は、光学活性中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体として、または、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

150

本発明の二環性ピラゾール誘導体およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸と混合することで、塩にすることができる。薬学上許容される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸塩、リン酸、硝酸等の無機酸、あるいは酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

本発明の薬剤は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

15

本発明の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

25

用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、本発明の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を、0.1~1000 mg/日、好ましくは1~300 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日~数週に1回投与することもできる。

30

1 5 1

また、本発明の二環性ピラゾール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩は他の糖尿病治療剤と併用することもできる。

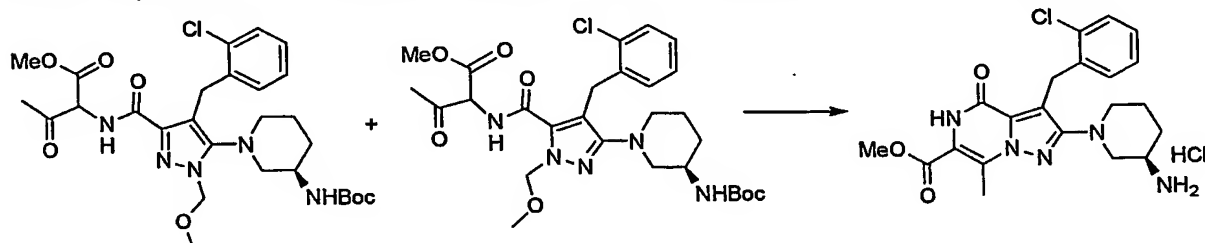
152

実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略号を使用することもあるが、これらの略号は前記記載と同義である。

実施例 1

メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-7-メチル-4-
オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート 塩酸塩



メチル 2-([5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル)アミノ)-3-オキソブタネート混合物 (55.0 mg) を 4N 塩酸 / 1,4-ジオキサン溶液 (1.5 ml) に溶解し、水 (0.5 ml) を加え、50°C 下 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に残存する水をメタノール共沸により留去することにより、表題の化合物 (42.0 mg) を得た。

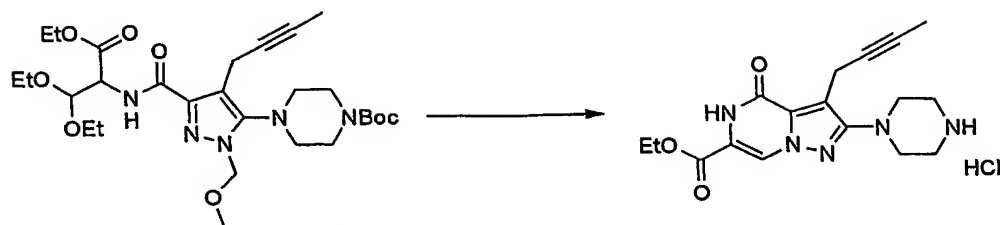
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.74 (s, 1H), 8.23 (bs, 3H), 7.50-7.35 (m, 1H), 7.30-7.05 (m, 2H), 7.05-6.80 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 3H).

MS (ESI+) 430 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 2

エチル 3-ブト-2-イン-1-イル-4-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート 塩酸塩

1 5 3



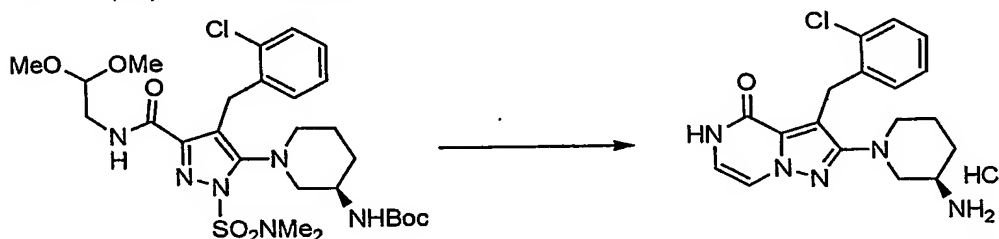
tert-ブチル 4-[4-ブチ-2-イン-1-イル-3-([1-ジエトキシメチル]-2-エトキシ-
2-オキシエチル)アミノ)カルボニル]-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]
5 ピラゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (136 mg) の1,4-ジオキサン
(1 ml) 溶液に4N 塩酸 (2 ml) および水 (1 ml) を加え、50℃で2時間半加熱攪
拌した。反応液を減圧濃縮することによって、表題の化合物 (77 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.16 (bs, 2H), 8.11 (s, 1H), 4.29 (q, J =
7.2 Hz, 2H), 3.88-3.87 (bs, 2H), 3.57-3.50 (m, 4H), 3.28-3.24 (m, 4H), 1.
10 76 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

MS (ESI+) 344 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 3

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)ピラゾロ[1,5-a]ピ
15 ジン-4(5H)-オン 塩酸塩



tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロベンジル)-3-[(2,2-ジメトキシエチル)アミ
ノ]カルボニル}-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-5-イル}ピペリ
ジン-3-イル)カルバメート (2.97 g) の1,4-ジオキサン (20 ml) 溶液に水 (20 ml
20)、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (40 ml) を加え、50℃で2時間攪拌した。0℃に
冷却し、ジオキサン (30 ml)、水 (20 ml)、炭酸水素ナトリウム (30 g) を加え
た。室温に昇温し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.06 g) を加え一晩攪拌した。
1,4-ジオキサンを減圧留去し、水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で2
回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

1 5 4

マトグラフィー（クロロホルム/酢酸エチル=1/1）で精製し、精製物（1.30 g）を得た。MS (ESI+) 458 ($M^+ + 1$, 36%).

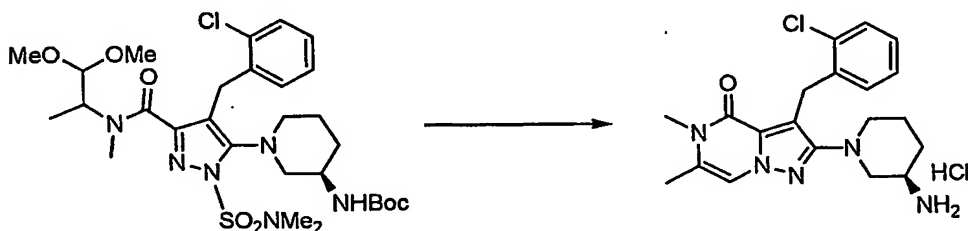
次にこの精製物（50.0 mg）の1,4-ジオキサン懸濁液（0.1 ml）に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液（1.0 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することによって、表題の化合物の粗生成物（47.8 mg）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.08 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 8.00–7.98 (m, 3H), 7.50–7.43 (m, 2H), 7.22–7.19 (m, 2H), 6.99–6.96 (m, 1H), 6.73–6.70 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.25–3.22 (m, 1H), 2.94–2.91 (m, 2H), 2.55–2.53 (m, 2H), 2.33–2.31 (m, 1H), 1.91–1.90 (m, 1H), 1.41–1.39 (m, 2H).

MS (ESI+) 358 ($M^+ + 1$, 28%).

実施例 4

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン 塩酸塩



tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロベンジル)-3-[(2,2-ジメトキシ-1-メチルエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-5-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート (126 mg) の1,4-ジオキサン (1.0 ml) 溶液に水 (1.0 ml)、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (2.0 ml) を加え、50°Cで2時間攪拌した。0°Cに冷却し、1,4-ジオキサン (1.0 ml)、水 (1.0 ml)、炭酸水素ナトリウム (1.5 g) を加えた。室温に昇温し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (83.8 mg) を加え一晩攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧留去し、水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (10 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製し、精製物 (56.7 mg) を得た。この精製物 (53.0 mg) の1,4-ジオキサン懸濁液 (0.1 ml) に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (1.0 ml) を加え、室温で1時間攪拌し

1 5 5

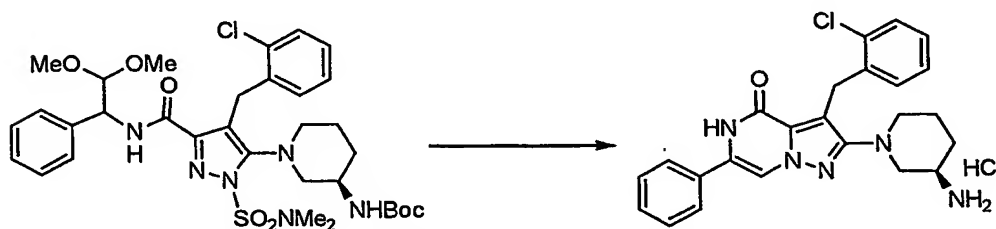
た。反応液を減圧濃縮することによって、表題の化合物の粗生成物 (51.9 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.09–8.06 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.23–7.15 (m, 2H), 6.92–6.89 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.55–3.51 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28–3.25 (m, 1H), 2.99–2.90 (m, 2H), 2.67–2.63 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98–1.95 (m, 1H), 1.75–1.70 (m, 1H), 1.46–1.41 (m, 2H)

MS (ESI+) 386 ($\text{M}^+ + 1$, 35%).

10 実施例 5

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-6-フェニルピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン 塩酸塩



tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロベンジル)-3-[(2,2-ジメトキシ-1-フェニルエチル)アミノ]カルボニル}-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-5-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート (270 mg) の1,4-ジオキサン (2.0 ml) 溶液に水 (2.0 ml)、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (4.0 ml) を加え、50°Cで2時間攪拌した。0°Cに冷却し、ジオキサン (3.0 ml)、水 (1.0 ml)、炭酸水素ナトリウム (3.0 g) を加えた。室温に昇温し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (167 mg) を加え一晩攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧留去し、水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (10 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、精製物 (94.3 mg) を得た。この精製物 (92.0 mg) の1,4-ジオキサン懸濁液 (0.1 ml) に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (1.0 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することによって、表題の化合物の粗生成物 (72.8 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.4 (s, 1H), 8.15–8.12 (m, 3H), 7.93 (s,

1 5 6

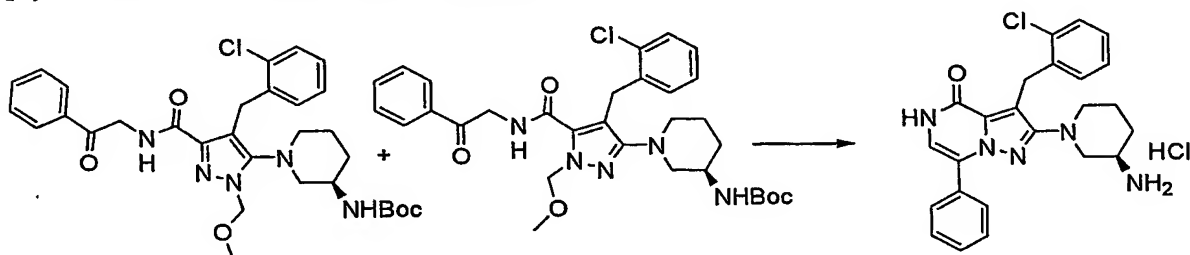
1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.66-1.47 (m, 1H), 1.45-1.23 (m, 2H).

MS (ESI+) 434 ($M^+ + 1$, 35%).

5

実施例 6

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン 塩酸塩



10 tert-ブチル [(3R)-1-(4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-3-{[(2-オキソ-2-フェニルエチル)アミノ]カルボニル}-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート混合物 (150 mg) の1,4-ジオキサン (2.0 ml) 溶液に水 (2.0 ml)、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (4.0 ml) を加え、50℃で2時間攪拌した。0℃に冷却し、1,4-ジオキサン (3.0 ml)、水 (1.0 ml)、炭酸水素ナトリウム (3.0 g) を加えた。室温に昇温し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (65.8 mg) を加えて一晩攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧留去し、水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、精製物 (54.8 mg) を得た。この精製物 (54.8 mg) の1,4-ジオキサン懸濁液 (0.1 ml) に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (1.0 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することによって、表題の化合物の粗生成物 (47.9 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.40-11.38 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 8.06-8.04 (m, 3H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.52-3.51 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.65-1.64 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 2H).

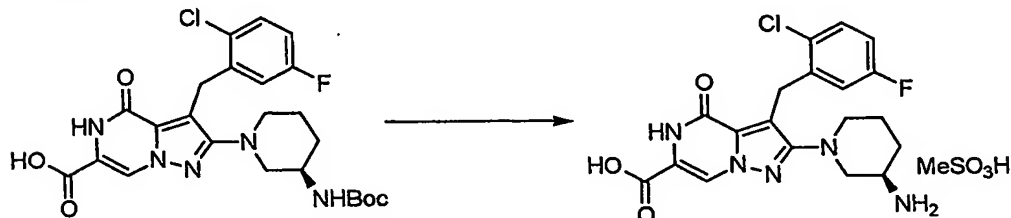
25

1 5 7

MS (ESI+) 434 ($M^+ + 1$, 31%).

実施例 7

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸 メタンスルホン酸塩



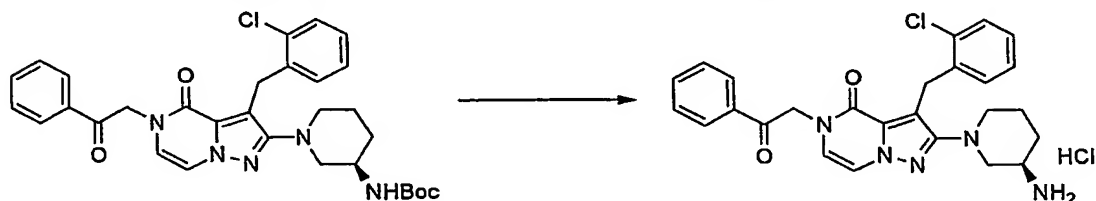
2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸 (580 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液にメタンスルホン酸 (214 mg) を加えて 50°C で 2 時間攪拌した。放冷後、クロロホルムを減圧留去し、得られた固体を 2-プロパノールで再結晶した。得られた固体をろ取り、2-プロパノールで洗浄することで表題の化合物 (380 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.45–7.39 (m, 1H), 6.99–6.93 (m, 1H), 6.77–6.71 (m, 1H), 4.44 (d, $J = 17\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J = 17\text{Hz}$, 1H), 3.72–3.62 (m, 1H), 3.39–3.30 (m, 1H), 3.14–3.02 (m, 2H), 3.86–3.73 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.07–1.95 (m, 1H), 1.78–1.67 (m, 1H), 1.62–1.47 (m, 2H)

MS (ESI+) 420 ($M^+ + 1$, 33%).

実施例 8

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン 塩酸塩



tert-ブチル { (3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニ

1 5 8

ルエチル)-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (38.8 mg) の1,4-ジオキサン懸濁液 (0.1 ml) に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (1.0 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することによって、表題の化合物の粗生成物 (38.9 mg) を得た。

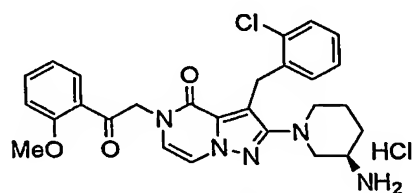
- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.06-8.04 (m, 5H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 2H).
- 10 MS (ESI+) 476 ($M^+ + 1$, 46%).

実施例 8 と同様の方法で、下記に示す、実施例 9 ～実施例 28 の化合物を合成した。

实施例番号

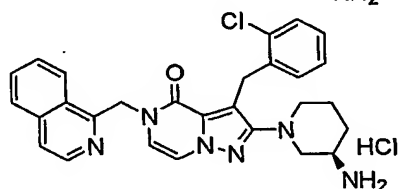
原料参考例番号

实施例9



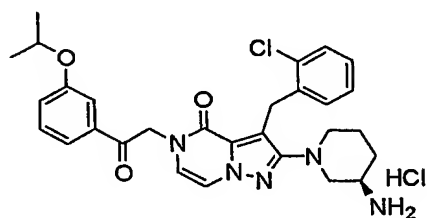
参考例12-1

实施例10



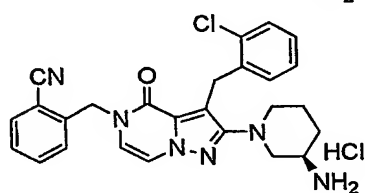
参考例12-3

实施例11



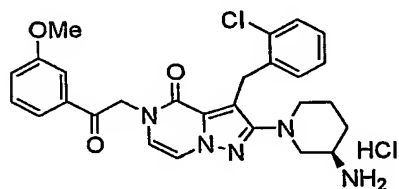
参考例12-2

实施例12



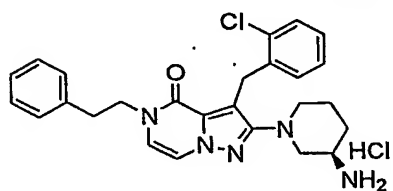
参考例12-4

实施例13



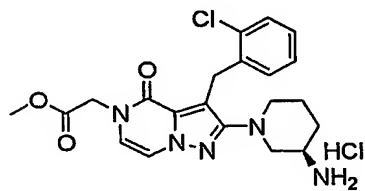
参考例12-5

实施例14



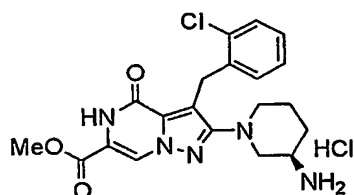
参考例12-6

实施例15



参考例12-7

实施例16



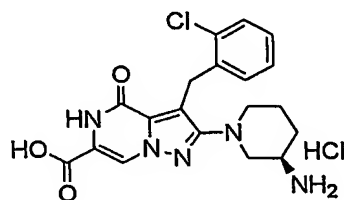
参考例10

160

实施例番号

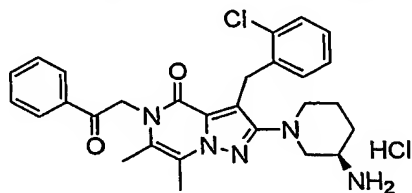
原料参考例番号

实施例17



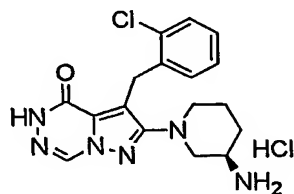
参考例11

实施例18



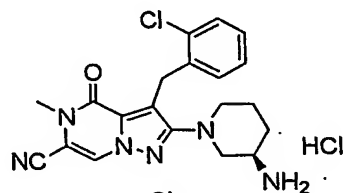
参考例25

实施例19



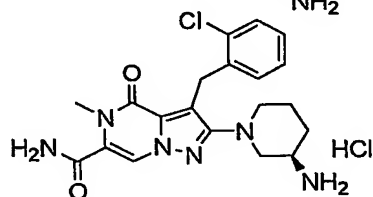
参考例29

实施例20



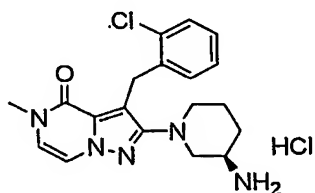
参考例15

实施例21



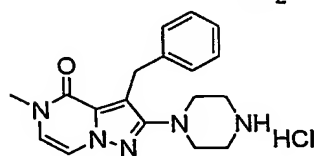
参考例16

实施例22



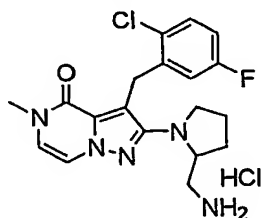
参考例13

实施例23



参考例19

实施例24



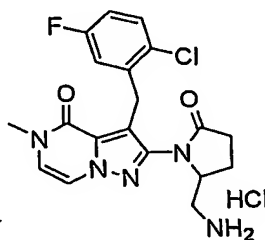
参考例36

1 6 1

实施例番号

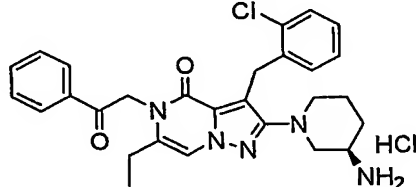
原料参考例番号

实施例25



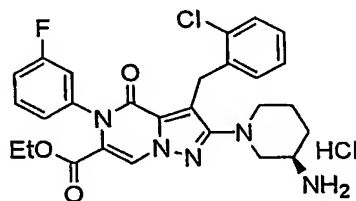
参考例37

实施例26



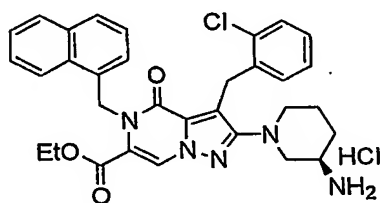
参考例33

实施例27



参考例9

实施例28



参考例91

实施例 9

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31-8.21 (m, 3H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.55-1.35 (m, 2H).

MS (ESI+) 506 ($\text{M}^+ + 1$, 73%).

10

实施例 10

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 8.21-8.11 (m, 4H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.71 (d,

1 6 2

J = 5.9Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.13 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H).

5 MS (ESI+) 499 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 1 1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.06-8.03 (m, 3H), 7.67 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.98 (d, J = 5.9Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 1H), 1.67-1.42 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0Hz, 6H).

MS (ESI+) 534 ($M^+ + 1$, 80%).

15

実施例 1 2

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.13-8.10 (m, 3H), 7.88 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 3H), 7.10 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 2H).

MS (ESI+) 473 ($M^+ + 1$, 66%).

実施例 1 3

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.15-8.11 (m, 3H), 7.68 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.00 (d, J = 5.9Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 2H).

30

1 6 3

MS (ESI+) 506 ($M^+ + 1$, 89%).

実施例 1 4

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09–8.03 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.9\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 7H), 6.94 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J = 1.6\text{Hz}$, 7.1Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.55–3.50 (m, 1H), 3.20–3.14 (m, 1H), 2.95–2.89 (m, 4H), 2.57–2.55 (m, 1H), 1.91–1.89 (m, 1H), 1.66–1.64 (m, 1H), 1.45–1.41 (m, 2H).

MS (ESI+) 462 ($M^+ + 1$, 37%).

実施例 1 5

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.18–8.16 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.46–7.44 (m, 1H), 7.22–7.19 (m, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.52–3.44 (m, 1H), 3.18–3.16 (m, 1H), 3.03–2.89 (m, 2H), 2.62–2.60 (m, 1H), 1.92–1.90 (m, 1H), 1.67–1.64 (m, 1H), 1.45–1.41 (m, 2H).

MS (ESI+) 430 ($M^+ + 1$, 44%).

実施例 1 6

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.30 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 7.27–7.18 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 1.7\text{Hz}$, 7.3Hz, 1H), 4.39–4.29 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62–3.60 (m, 1H), 3.39–3.29 (m, 3H), 3.17–3.15 (m, 1H), 3.06–3.03 (m, 1H), 2.96–2.91 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 1H), 1.91–1.88 (m, 1H), 1.66–1.62 (m, 1H), 1.47–1.37 (m, 2H).

MS (ESI+) 416 ($M^+ + 1$, 32%).

実施例 1 7

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.00 (s, 1H), 8.12–8.08 (m, 4H), 7.47–7.44 (m, 1H), 7.25–7.18 (m, 2H), 7.00–6.97 (m, 1H), 4.40–4.28 (m, 2H), 3.25–3.21 (m, 1H), 3.09–3.05 (m, 1H), 2.98–2.95 (m, 1H), 2.75–2.62 (m, 2H), 1.9

1 6 4

9-1.90 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 2H).

MS (ESI+) 402 ($M^+ + 1$, 35%).

実施例 1 8

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.09-8.07 (m, 5H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.60-3.57 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 2H).

10 MS (ESI+) 504 ($M^+ + 1$, 86%).

実施例 1 9

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.54-1.38 (m, 3H).

MS (ESI+) 359 ($M^+ + 1$, 36%).

実施例 2 0

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.12 (bs, 3H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.33-4.32 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.15-3.14 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.63-2.61 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.64-1.63 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 2H).

25 MS (ESI+) 397 ($M^+ + 1$, 28%).

実施例 2 1

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.20-8.17 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H),

30

1 6 5

2.62-2.60 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.65-1.64 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H)

MS (ESI+) 415 ($M^+ + 1$, 35%).

5 实施例 2 2

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.49 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H),
7.20-7.16 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.13
(s, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.46 (s
, 3H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.75-1.73
(m, 1H), 1.61-1.54 (m, 2H).

MS (ESI+) 372 ($M^+ + 1$, 38%).

实施例 2 3

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.45 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H)
, 7.18-7.15 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.48 (s, 3H),
3.28 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 3.17 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H).

MS (ESI+) 324 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 2 4

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.48 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H)
, 6.97-6.92 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.50 (s,
2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.17-3.05 (m, 3H
, 2.13-2.06 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 3H).

MS (ESI+) 390 ($M^+ + 1$, 100%).

实施例 2 5

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.14 (br, 3H), 7.73 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H),
7.47-7.43 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.93-6.89
(m, 1H), 4.30 (d, $J = 16.3\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J = 16.3\text{Hz}$, 1H), 4.06-4.00 (m,
3H), 3.41 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.54-2.45 (m,

1 6 6

1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H).

MS (ESI+) 404 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 2 6

5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11-8.08 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.05-3.04 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H).

10 MS (ESI+) 504 ($M^+ + 1$, 71%).

実施例 2 7

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.18-7.04 (m, 6H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.73-3.65 (m, 4H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.00-1.99 (m, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI+) 524 ($M^+ + 1$, 99%).

実施例 2 8

20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.11-8.10 (m, 1H), 8.10 (bs, 3H), 7.95-7.94 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.37-4.35 (m, 2H), 4.05 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H).

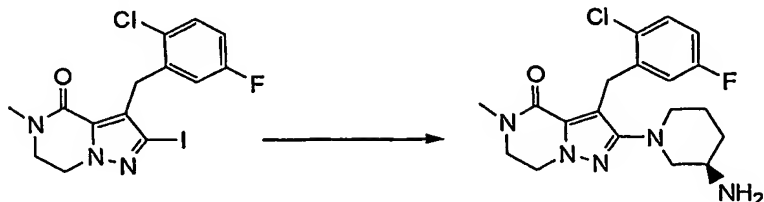
MS (ESI+) 570 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 2 9

30 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチ

1 6 7

ル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン



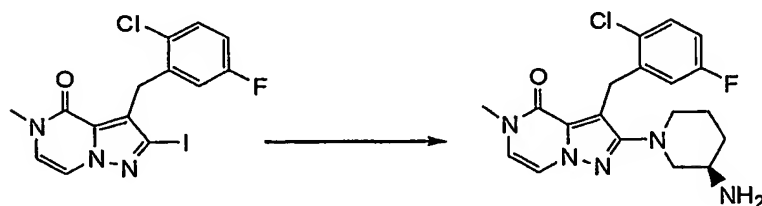
3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヨード-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (420 mg)、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (400 mg)、炭酸セシウム (652 mg)、およびヨウ化銅 (9.5 mg) のn-ブチロニトリル (5 ml) 懸濁液を封管中、110℃で20時間攪拌し、さらにヨウ化銅 (20 mg) を加えて同温度で10時間攪拌した。室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、生成物 (100 mg) を得た。次に本生成物のメタノール (4 ml) 溶液に12N塩酸水 (2 ml) を室温に加え、終夜放置し、反応溶液を減圧濃縮した。残渣に水および炭酸カリウムを加え、溶液をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1〜クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=10/1/0.1) で精製し、表題の化合物 (1 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33-7.27 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.10-1.10 (m, 4H).

MS (ESI+) 392 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

実施例 30

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチルピラゾロ [1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン



168

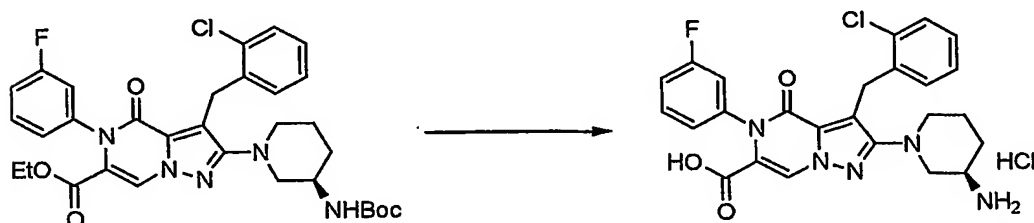
3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヨード-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(100 mg)、(R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (96 mg)、リン酸カリウム (102 mg)、エチレングリコール (30 mg)、およびヨウ化銅 (2.3 mg) の2-プロパノール (2 ml) 懸濁液を封管中80℃で8時間、110℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層は減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、生成物 (25 mg) を得た。次に本生成物のメタノール (5 ml) 溶液に12N塩酸水 (2 ml) を室温に加え、2時間放置した。反応液を減圧濃縮し、残渣に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。炭酸カリウムで水層をアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮し、表題の化合物 (2 mg) を茶色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35-7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J = 5.9Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.44 (d, J = 5.9Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.4Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.4Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.72-1.17 (m, 3H).

MS (ESI+) 390 (M⁺+1, 100%) .

実施例 31

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸 塩酸塩



エチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート (88.0 mg) の1,4-ジオキサン (2.0 ml) 溶液に

169

1 N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) を加え、50℃で2時間攪拌した。室温に冷却し、5%硫酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール=50/1) で精製し、精製物 (62.6 mg) を得た。次にこの精製物 (59.6 mg) の1,4-ジオキサン懸濁液 (0.1 ml) に4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (1.0 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することによって、表題の化合物の粗生成物 (60.0 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.27 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H).

MS (ESI+) 496 (M⁺+1, 100%).

実施例 3 2

エチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート メタンスルホン酸塩



エチル N-(5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル)-3-エトキシ-0-エチルセリネート (300 mg) の1,4-ジオキサン (4 ml) 溶液に4N塩酸/1,4-ジオキサン (8 ml) を加えて50℃で1時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮し、得られた固体を2-プロパノール (20 ml) に溶かし、メタンスルホン酸 (77 mg) を加えて60℃で30分攪拌し、放冷した。得られた固体をろ取り、2-プロパノールで洗浄することで表

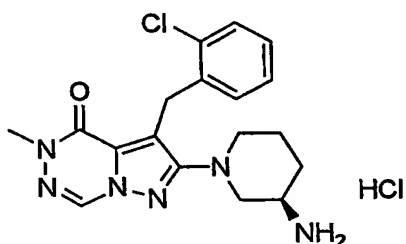
170

題の化合物(115 mg)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.01–6.96 (m, 1H), 6.80–6.75 (m, 1H), 4.50–4.38 (m, 4H), 3.74–3.65 (m, 1H), 3.20–3.05 (m, 3H), 2.90–2.80 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.81–1.72 (m, 1H), 1.63–1.50 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).
MS (ESI+) 448 ($\text{M}^+ + 1$, 53%).

実施例 33

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-メチルピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4(5H)-オン 塩酸塩



実施例 8 と同様の方法で、表題の化合物(82 mg)を合成した。

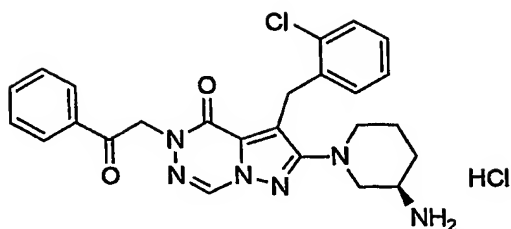
^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.25 (bs, 3H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.26–7.17 (m, 2H), 7.02–6.99 (m, 1H), 4.34 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.47–3.45 (m, 1H), 3.13–3.09 (m, 2H), 2.96–2.89 (m, 1H), 2.62–2.58 (m, 1H), 1.92–1.88 (m, 1H), 1.63–1.60 (m, 1H), 1.46–1.32 (m, 2H).

MS (ESI+) 373 ($\text{M}^+ + 1$, 43%).

実施例 34

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4(5H)-オン 塩酸塩

171



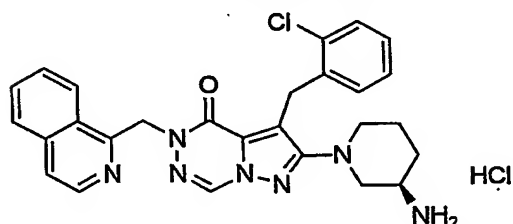
実施例 8 と同様の方法で、表題の化合物 (125 mg) を合成した。

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.21 (bs, 3H), 8.03 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.73–7.68 (m, 1H), 7.59–7.54 (m, 2H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 7.03–7.01 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.36 (d, $J=17.7\text{Hz}$, 1H), 4.29 (d, $J=17.7\text{Hz}$, 1H), 3.46–3.44 (m, 1H), 3.16–3.12 (m, 2H), 2.99–2.92 (m, 1H), 2.67–2.63 (m, 1H), 1.93–1.90 (m, 1H), 1.65–1.62 (m, 1H), 1.48–1.34 (m, 2H).

MS (ESI+) 477 (M^++1 , 100%).

実施例 3 5

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-(イソキノリン-1-イルメチル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4(5H)-オン 塩酸塩



実施例 8 と同様の方法で、表題の化合物 (141 mg) を合成した。

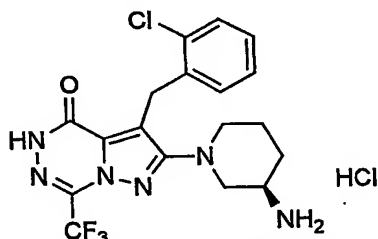
^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.50–8.48 (m, 2H), 8.39 (bs, 3H), 8.24–8.21 (m, 2H), 8.08–8.02 (m, 1H), 7.92–7.89 (m, 1H), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.38–4.26 (m, 2H), 3.73–3.71 (m, 1H), 3.15–3.13 (m, 2H), 3.00–2.95 (m, 1H), 2.64–2.60 (m, 1H), 1.94–1.90 (m, 1H), 1.65–1.61 (m, 1H), 1.53–1.25 (m, 2H).

MS (ESI+) 500 (M^++1 , 100%).

実施例 3 6

172

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4(5H)-オン 塩酸塩

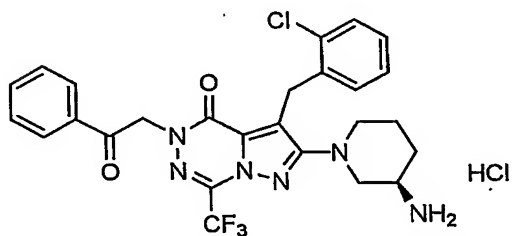


実施例 8 と同様の方法で、表題の化合物 (6 mg) を合成した。

- 5 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ ppm 7.35-7.31 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.45-4.29 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.64-1.30 (m, 3H). MS (ESI+) 527 ($\text{M}^+ + 1$, 51%).

10 実施例 37

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-4(5H)-オン 塩酸塩



- 15 実施例 8 と同様の方法で、表題の化合物 (18 mg) を合成した。

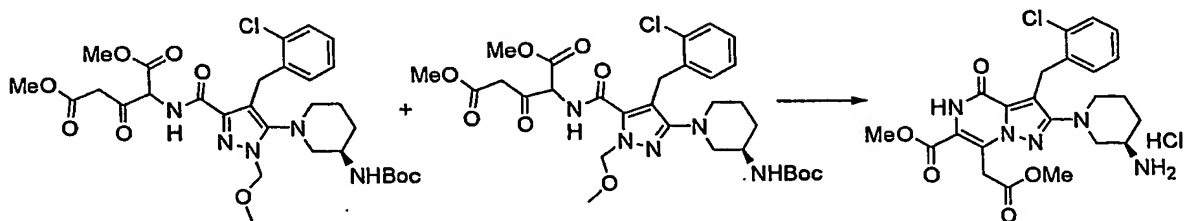
- ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08-8.02 (m, 2H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.84-5.69 (m, 2H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.62-3.44 (m, 1H), 2.97-2.70 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.46-1.21 (m, 2H). MS (ESI+) 545 ($\text{M}^+ + 1$, 85%).
- 20

実施例 38

メチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-7-(2-メトキ

173

シ-2-オキソエチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート 塩酸塩

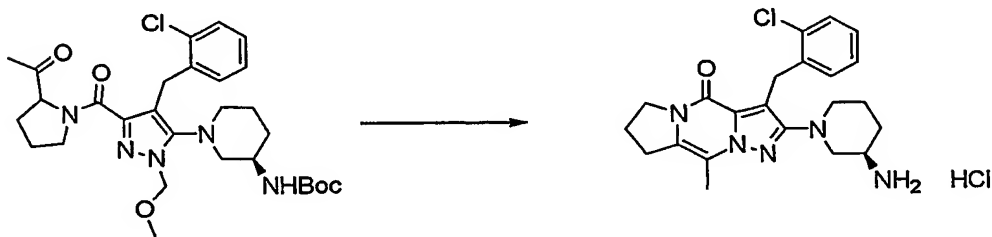


ジメチル N-{[5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル}-3-オキソグルタメート 混合物 (57.5 mg) を4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (1.5 ml) に溶解し、水 (0.5 ml) を加え、50℃下2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に残存する水をメタノール共沸により留去することにより、表題の化合物 (40.4 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.05 (bs, 1H), 8.16 (bs, 3H), 7.50-7.35 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.20-2.80 (m, 4H), 1.95-1.75 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.55-1.20 (m, 2H).
MS (ESI+) 488 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 39

2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-9-メチル-7,8-ジヒドロ-4H, 6H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[1,2-d]ピラジン-4-オン 塩酸塩



実施例 2 と同様の方法で、表題の化合物 (15 mg) を合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.05 (bs, 1H), 8.16 (bs, 3H), 7.50-7.35 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.20-2.80 (m, 4H), 1.95-1.

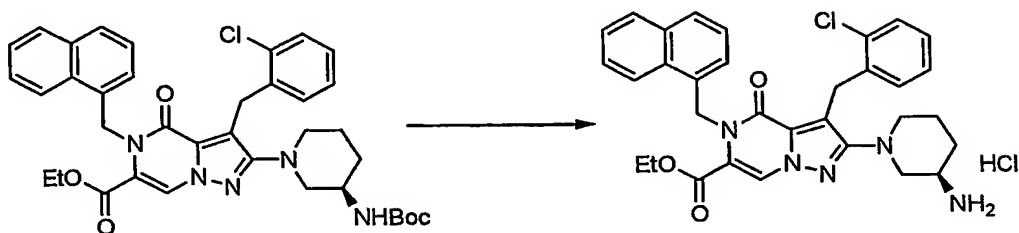
174

75 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.55-1.20 (m, 2H).

MS (ESI+) 488 ($M^+ + 1$, 100%).

実施例 40

5



実施例 8 と同様の方法で、表題の化合物 (127 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.18-8.14 (m, 4H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.08-3.06 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H).

MS (ESI+) 542 ($M^+ + 1$, 76%).

15

実施例 41

エチル 2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート 塩酸塩



実施例 8 と同様の方法で、表題の化合物 (23 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.16 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 4H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 4H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.31 (t,

20

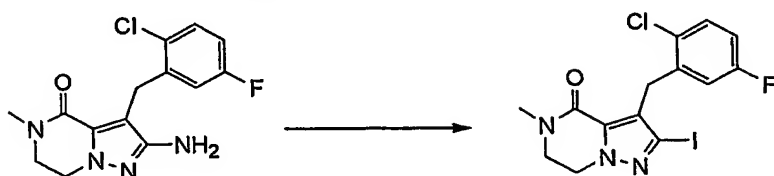
175

J = 7.1 Hz, 3H).

MS (ESI+) 430 ($M^+ + 1$, 50%).

参考例 1

- 5 3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヨード-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4(5H)-オン



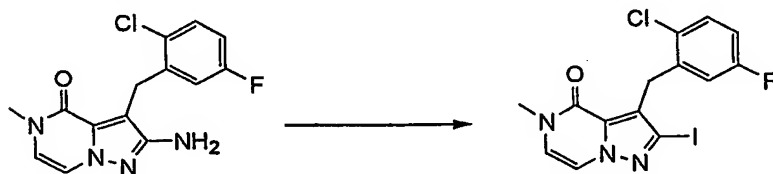
- 10 ジヨードメタン (5 ml) および亜硝酸イソアミル (2.2 ml) の混合物に、2-アミノ-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4(5H)-オン (1 g) を室温で加え、同温度で1時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、表題の化合物 (0.98 g) を黄色固体として得た。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28-7.23 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.47-6.42 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.04 (s, 3H).

MS (ESI+) 420 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 2

- 20 3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヨード-5-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4(5H)-オン



- 25 ジヨードメタン (5 ml)、亜硝酸イソアミル (2.2 ml) の混合溶液に2-アミノ-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4(5H)-オン (1 g) を室温で加え、同温度で4時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムからヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製し

176

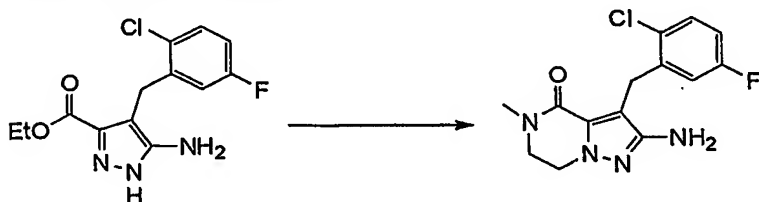
た。得られた精製物を酢酸エチル/ヘキサン（約1/3）にて、ろ過・洗浄し、ろ上物を乾燥して、表題の化合物（0.77 g）を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.44 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).

MS (ESI+) 418 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 3

2-アミノ-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン



エチル 3-アミノ-4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (24.0 g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (9.8 g)、およびトリエチルアミン (56.1 ml) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (70.3 g) を氷冷下に加え、同温度で2時間攪拌後、室温で終夜放置した。水を加え酢酸エチルで抽出し、5%硫酸水素カリウム水溶液で有機層を3回洗浄後、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、生成物 (60.5 g) を得た。次に本生成物のメタノール (200 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (12.9 g) の水 (100 ml) 溶液を加え、50℃で6時間攪拌後、室温で終夜放置した。溶媒を減圧濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液 (1000 ml) を加えて酸性にして、酢酸エチル (400 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、生成物 (35.7 g) を得た。本生成物 (17.9 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (6.16 g) およびN-メチルアミンエタノール (3.03 g) を加え、更に塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (7.72 g) を氷冷下に加え、同温度で1時間攪拌し、室温で終夜放置した。反応液に氷水 (500 ml) を加え、析出した結晶をろ過し、本固体をメタノール/クロロホル

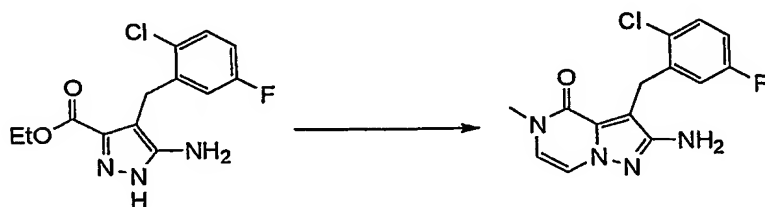
177

ム (約 1/1) に溶解させ減圧濃縮し、再度エタノール/トルエン (約 1/1) を加えて減圧濃縮して残渣を得た。ろ液の水層を酢酸エチル (500 ml) で抽出し、飽和食塩水 (300 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、残渣を得た。これら残渣を一緒にして生成物 (24.8 g) を得た。本生成物の N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (15.8 g) を加え、さらに四臭化炭素 (20 g) を氷冷下加えて同温度で 15 分、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に炭酸カリウム (16.7 g) を加え、70℃ で 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、氷水 (500 ml) に移し、酢酸エチル (300 ml) で 2 回抽出した。合わせた有機層を水 (300 ml) で 2 回洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮することによって生成物 (48 g) を得た。本生成物のメタノール (200 ml) 溶液に 12N 塩酸水 (100 ml) を加え、室温で終夜放置した。溶媒を減圧濃縮し、3N 塩酸水 (200 ml) および水 (300 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml) にて洗浄した。水層に炭酸カリウムを加え、アルカリ性とし、クロロホルム (300 ml) で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=2/3 から酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール=10/1) で精製した。得られた精製物をトルエン/ヘキサン (約 1/2) でろ過、洗浄し、乾燥して、表題の化合物 (3.9 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32-7.28 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.11 (s, 3H).

参考例 4

2-アミノ-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン



エチル 3-アミノ-4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキ

178

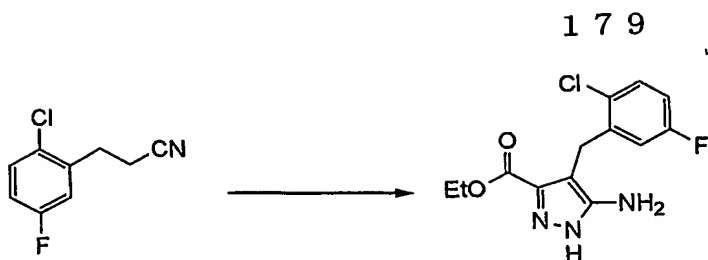
シレート (24.0 g)、ジメチルアミノピリジン (9.8 g)、およびトリエチルアミン (56.1 ml) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (70.3 g) を氷冷下に加え、同温度で2時間攪拌後、室温で終夜放置した。水を加え酢酸エチルにて抽出し、5%硫酸水素カリウム水溶液にて有機層を3回洗浄後、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、生成物 (60.5 g) を得た。次に本生成物のメタノール (200 ml) 溶液に対し、水酸化ナトリウム (12.9 g) の水 (100 ml) 溶液を加え、50°Cで6時間攪拌後、室温で終夜放置した。溶液を減圧濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液 (1000 ml) を加え酸性とし、酢酸エチル (400 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、生成物 (35.7 g) を得た。本生成物 (17.9 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (6.16 g) およびN-メチルアセトアルデヒド ジメチルアセタール (4.8 g) を加え、更に塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (7.72 g) を氷冷下に加え、同温度で1時間攪拌し、室温で終夜放置した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液で2回洗浄後、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣の1,4-ジオキサン (50 ml) 溶液に対し、4N塩酸/1,4-ジオキサン (100 ml) を室温に加え、同温度で5時間放置した。反応溶液にトルエン/ヘキサンを加え、析出した固体をろ過した。得られた固体を水に溶かし、飽和重曹水にてアルカリ性とし、クロロホルムで2回抽出、合わせた有機層は減圧濃縮した。残渣をクロロホルムにて洗浄し、乾燥し、表題の化合物 (4.1 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34-7.30 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).

MS (ESI+) 307 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 5

エチル 3-アミノ-4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート



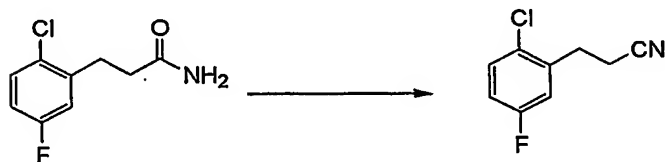
エタノール (100 ml) にナトリウム (3.7 g) を氷冷下少量ずつ加え、完全に溶解するまで攪拌した。3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパンニトリル (24.0 g) およびシュウ酸ジエチル (16.8 ml) のエタノール (50 ml) 溶液を室温で滴下し、80℃で6時間攪拌し、終夜で放置した。氷水を氷冷下加え、1N塩酸水でpHを1に調製し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、生成物 (36.1 g) を得た。次に本生成物のエタノール (150 ml) 懸濁液に、ヒドラジン 1 水和物 (9 ml)、酢酸 (20 ml) を加え、80℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、氷水を加えた。さらに、5%炭酸カリウム水溶液を加え、アルカリ性とし、析出した不溶物をろ過した。本不溶物をメタノールに溶解させ、トルエンを加えて減圧濃縮し、析出した固体をヘキサン/トルエンで洗浄し、乾燥して、表題の化合物 (24.0 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.35–7.31 (m, 1H), 6.88–6.83 (m, 1H), 6.77–6.73 (m, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

MS (ESI+) 298 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 6

3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパンニトリル



3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパンアミド (24.9 g) のトルエン (200 ml) 懸濁液に、オキシ塩化リン (23.66 g) を室温で加え、80℃で6時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を

180

減圧濃縮して、表題の化合物 (24.0 g) を黄色油状物として得た。

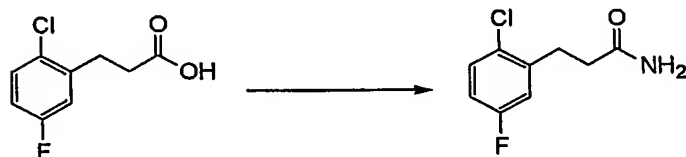
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.37–7.33 (m, 1H), 7.07–7.02 (m, 1H), 7.00–6.94 (m, 1H), 3.06 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.69 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H).

MS (ESI+) 184 ($M^+ + 1$, 100%).

5

参考例 7

3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロパンアミド



10

3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピオン酸 (38.8 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.1 ml) のトルエン (400 ml) 溶液に対し、塩化チオニル (15 ml) を室温で滴下し、その後60°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、トルエン (200 ml) を加えて再度減圧濃縮した。残渣にトルエン (50 ml) を加え溶液とした。28 %アンモニア水 (233 ml) に本溶液を氷冷下滴下し、同温度で30分、室温で6時間攪拌後、同温度で終夜放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層は1N塩酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。ヘキサン/酢酸エチルで析出した固体を洗浄し、乾燥して、表題の化合物 (23.6 g) を白色固体として得た。

15

20

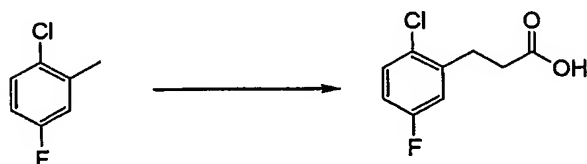
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33–7.28 (m, 1H), 7.04–6.99 (m, 1H), 6.92–6.85 (m, 1H), 5.52 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.06 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H).

MS (ESI+) 202 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8

3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)プロピオン酸

25



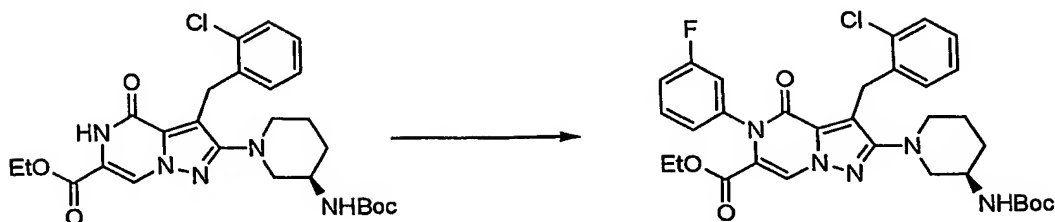
181

- 2-クロロ-5-フルオロトルエン (50.0 g) の四塩化炭素 (750 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (67.7 g) およびアゾイソブチルニトリル (0.7 g) を加え、加熱還流下3時間攪拌し、室温で終夜放置した。析出した不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、精製物 (82.2 g)を得た。メルドラム酸 (150 g) およびトリエチルアミン (100 ml) のジメチルスルホキシド (500 ml) 溶液に、本生成物のジメチルスルホキシド溶液 (150 ml) を氷冷下30分かけて滴下し、室温で3日間放置した。反応溶液を氷水 (2000 ml) に移し、酢酸エチル (1000 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮して生成物を得た。次に本生成物のメタノール (600 ml) 懸濁液を加熱還流下10時間攪拌し、室温で終夜放置した。反応液を減圧濃縮し、水 (500 ml) を加えて、酢酸エチル (300 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮し、生成物 (110 g) を得た。次に本生成物に1,4-ジオキサン (500 ml)、12N塩酸水溶液 (200 ml) を加えて加熱還流下20時間攪拌した。室温まで冷却後減圧濃縮し、水 (500 ml) を加えて酢酸エチル (500 ml) で2回抽出した。合わせた有機層は減圧濃縮し、炭酸カリウム (70 g) の水 (500 ml) 溶液と、水酸化ナトリウム (40 g) の水 (300 ml) 溶液を加え、ヘキサン (500 ml) で洗浄した。12N塩酸で水層を酸性とし、クロロホルム (1000 ml) で3回抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮し、残渣にテトラヒドロフランを加えて不溶物を濾過した。濾液を減圧濃縮することによって、表題の化合物 (38.8g) を得た。
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33-7.29 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 3.04 (t, J = 7.7Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.7Hz, 2H).
- MS (ESI+) 203 (M⁺+1, 100%).

参考例9

- エチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート

182

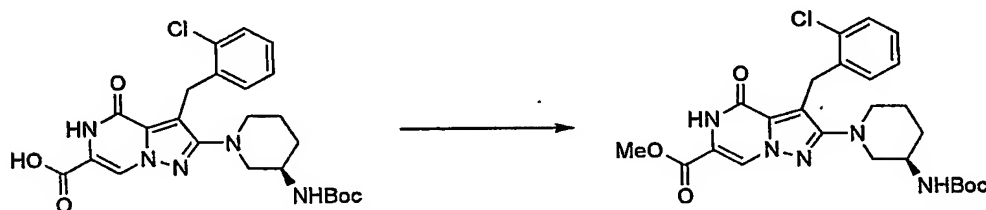


エチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート (100 mg) のジクロロメタン (1.5 ml) 溶液に 3-フルオロフェニルボロン酸 (79.3 mg)、酢酸銅(II) (68.5 mg)、モレキュラーシーブス (4 Å、80 mg)、ピリジン (0.0611 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、表題の化合物 (90.0 mg) を得た。

MS (ESI+) 624 ($M^+ + 1$, 92%).

参考例 10

メチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート



2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸 (448 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液にメタノール (0.072 ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (343 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (242 mg) およびトリエチルアミン (0.248 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和重曹水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で 2 回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題の化合物

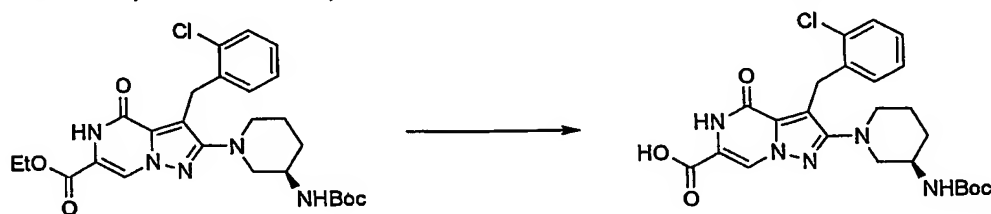
183

(255 mg) を得た。

MS (ESI+) 516 ($M^+ + 1$, 35%).

参考例 1 1

- 5 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸

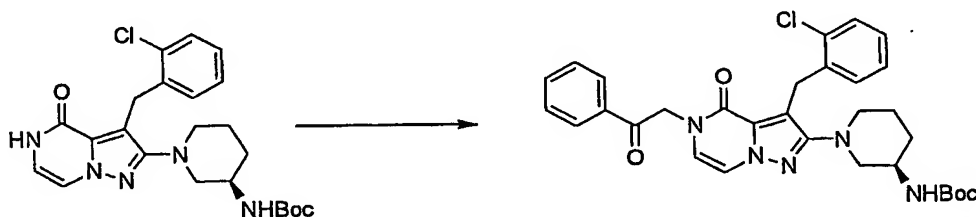


- エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート (1.00 g) の1,4-ジオキサン (10 ml) 溶液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、50℃で2時間攪拌した。室温に冷却し、5%硫酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、表題の化合物 (872 mg) を得た。
- 15 MS (ESI+) 502 ($M^+ + 1$, 66%).

参考例 1 2

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

20



tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (91.6 mg) のN,N-ジメ

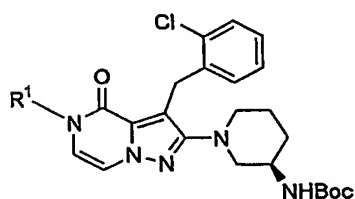
184

チルホルムアミド (1.0 ml) 溶液にフェナシルブロミド (59.7 mg)、炭酸カリウム (82.8 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題

5

の化合物 (38.8 mg) を得た。
MS (ESI+) 576 ($M^+ + 1$, 100%).

同様の方法で、以下の参考例 12-1 から参考例 12-8 の化合物を合成した。



参考例番号	R ¹	参考例番号	R ¹
参考例12-1		参考例12-5	
参考例12-2		参考例12-6	
参考例12-3		参考例12-7	
参考例12-4			

10

参考例 12-1

MS (ESI+) 606 ($M^+ + 1$, 100%).

15

参考例 12-2

185

MS (ESI+) 634 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 12-3

MS (ESI+) 599 ($M^+ + 1$, 100%).

5

参考例 12-4

MS (ESI+) 573 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 12-5

10 MS (ESI+) 606 ($M^+ + 1$, 100%).

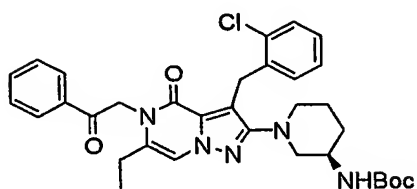
参考例 12-6

MS (ESI+) 562 ($M^+ + 1$, 100%).

15 参考例 12-7

MS (ESI+) 530 ($M^+ + 1$, 59%).

参考例 12-8

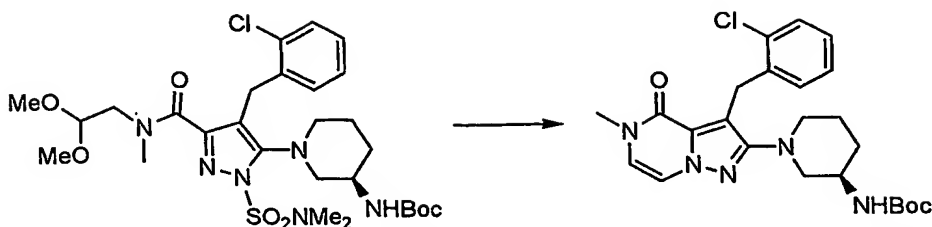


20 MS (ESI+) 604 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 13

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピ
ラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

186

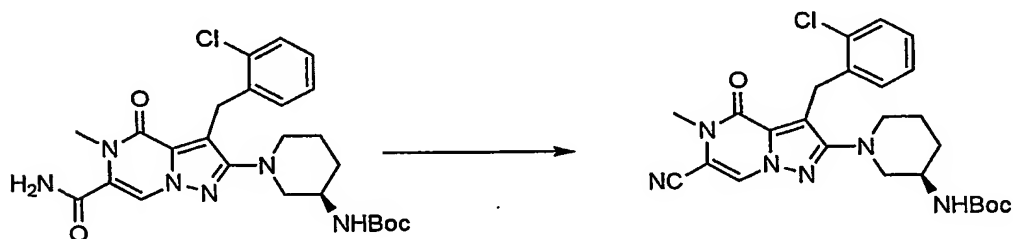


tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロベンジル)-3-[(2,2-ジメトキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-5-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート (386 mg) の1,4-ジオキサン (4.0 ml) 溶液に水 (4.0 ml)、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (8.0 ml) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液に5%炭酸カリウム水溶液 (100 ml) を加え、クロロホルム (100 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣の1,4-ジオキサン (1.0 ml) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (168.0 mg)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (328 mg) を加え一晩攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、表題の化合物 (16.5 mg) を得た。

MS (ESI+) 472 ($M^+ + 1$, 49%).

参考例 14

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-シアノ-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



tert-ブチル {(3R)-1-[6-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (120 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸無水物 (0.18 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノール (2.5 ml) に溶解した。水 (0.05 ml)、炭酸カリウム (48.3 mg) を加え、室

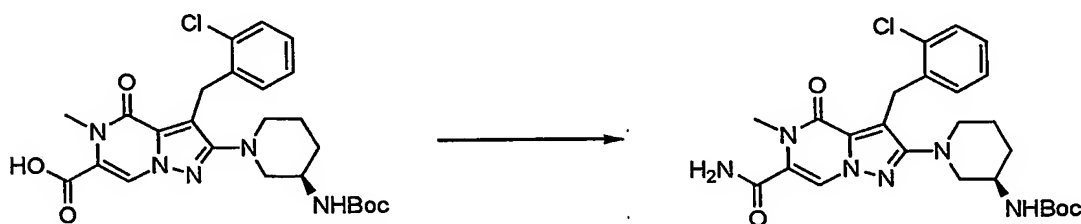
187

温で1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え酢酸エチル (50 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題の化合物 (68.5 mg) を得た。

5 MS (ESI+) 497 ($M^+ + 1$, 67%).

参考例 15

tert-ブチル {(3R)-1-[6-(アミノカルボニル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバ
10 メート



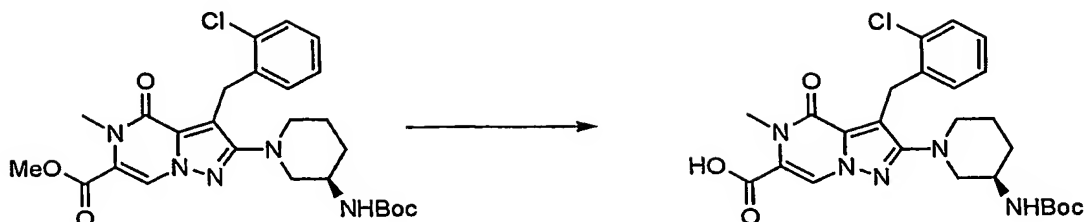
2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロ
ロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボ
15 ン酸 (340 mg) のジメチルホルムアミド (6.0 ml) 溶液に塩化アンモニウム (106
mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (380 mg)
)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (268 mg) およびトリエチルアミ
ン (0.551 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和重曹水 (200 ml) を加え、酢酸
エチル (100 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣を
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し、表
題の化合物 (236 mg) を得た。

MS (ESI+) 515 ($M^+ + 1$, 72%).

参考例 16

25 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロ
ロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン
酸

188



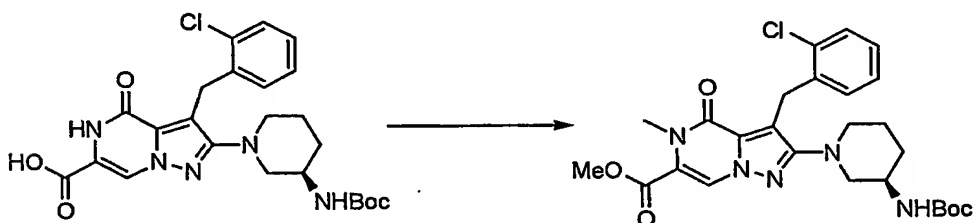
メチル 2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸 (340 mg) の1,4-ジオキサン (4.0 ml) 溶液に1N-水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) を加え、50℃で2時間攪拌した。室温に冷却し、5%硫酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮することで、表題の化合物の粗生成物 (340 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.27 (s, 1H), 7.40–7.37 (m, 1H), 7.16–7.12 (m, 2H), 6.96–6.93 (m, 1H), 4.70–4.68 (m, 1H), 4.64–4.41 (m, 2H), 3.76–3.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.33–3.29 (m, 1H), 3.03–3.00 (m, 2H), 2.91–2.89 (m, 1H), 1.67–1.65 (m, 2H), 1.50–1.45 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

MS (ESI+) 516 ($\text{M}^+ + 1$, 73%).

15 参考例 17

メチル 2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸



2-((3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボン酸 (490 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液にヨウ化メチル (0.097 ml)、炭酸カリウム (495 mg) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加

189

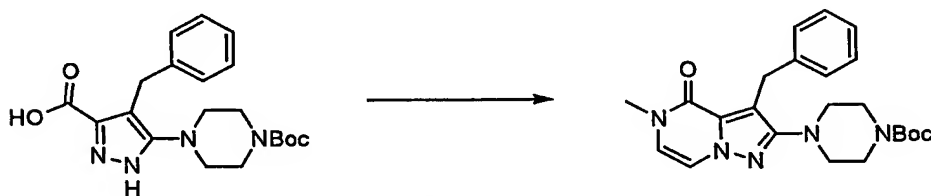
え、酢酸エチル (100 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮することで、表題の目的物の粗生成物 (349 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.40–7.37 (m, 1H), 7.17–7.12 (m, 2H), 6.96–6.94 (m, 1H), 4.69–4.67 (m, 1H), 4.67–4.41 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76–3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.27–3.24 (m, 1H), 3.05–3.01 (m, 2H), 2.89–2.84 (m, 1H), 1.53–1.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 530 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 18

tert-ブチル 4-(3-ベンジル-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート



4-ベンジル-3-[4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (150 mg)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (52.5 mg) およびN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (74.5 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液に、(メチルアミノ)アセトアルデヒド ジメチルアセタール (69.5 mg) を加え、室温下、24時間攪拌した。反応溶液を水 (50 ml) に移し、トルエン/酢酸エチル (1:1, 100 ml) で抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過し、減圧下濃縮した。得られたオイルを1,4-ジオキサン (15 ml) に溶解し、1N 塩酸 (3 ml) を加え、50℃下、2時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、液性を塩基性とした。本溶液に対し、二炭酸ジ-tert-ブチル (170 mg) を加え、室温下、2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (100 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、表題の化合物 (102 mg) を白色固体として得た。

190

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25–7.21 (m, 5H), 7.17–7.14 (m, 1H), 6.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.04 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.45 (s, 9H).

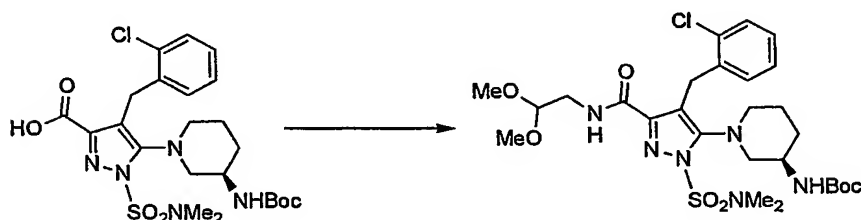
MS (ESI+) 424 ($M^+ + 1$, 100%).

5

参考例 19

tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロベンジル)-3-[(2,2-ジメトキシエチル)アミノ]カルボニル}-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-5-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート

10



5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロベンジル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (6.0 ml) 溶液にアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (1.20 ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.12 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.50 g) およびトリエチルアミン (1.54 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和重曹水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮することで、表題の化合物の粗生成物 (2.97 g) を得た。

20 MS (ESI+) 629 ($M^+ + 1$, 75%).

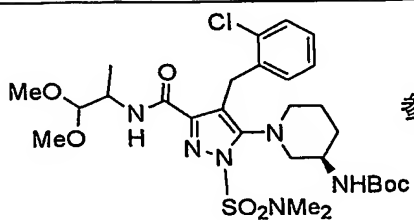
同様の方法で、参考例 19-1 から参考例 19-8 の化合物を合成した。

191

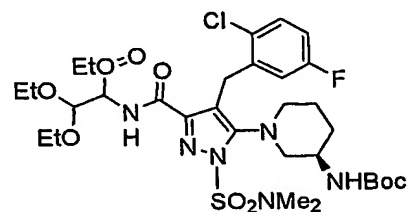
参考例番号

参考例番号

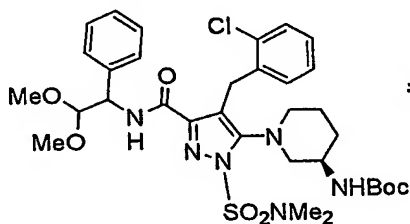
参考例19-1



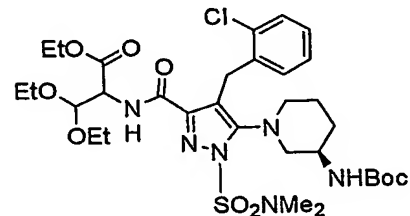
参考例19-4



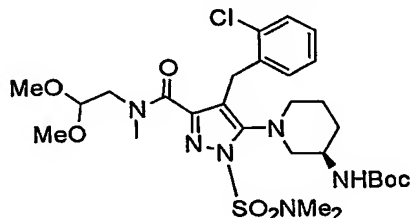
参考例19-2



参考例19-5

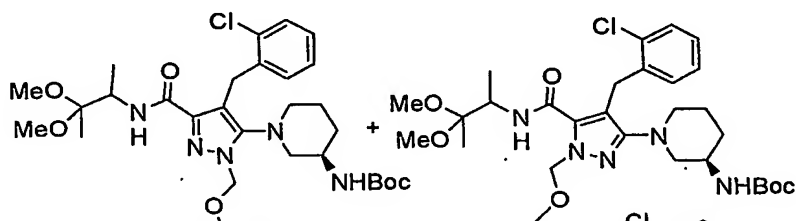


参考例19-3

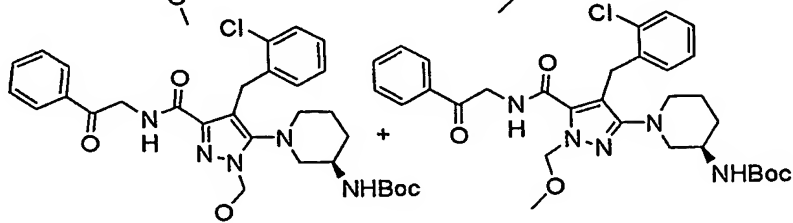


参考例番号

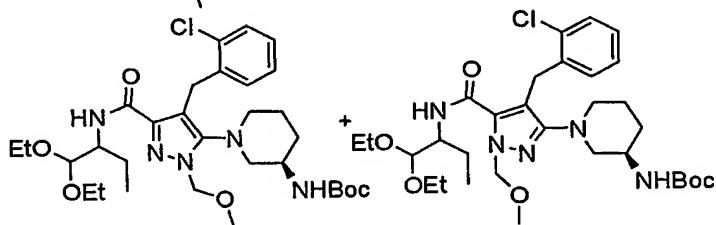
参考例19-6



参考例19-7



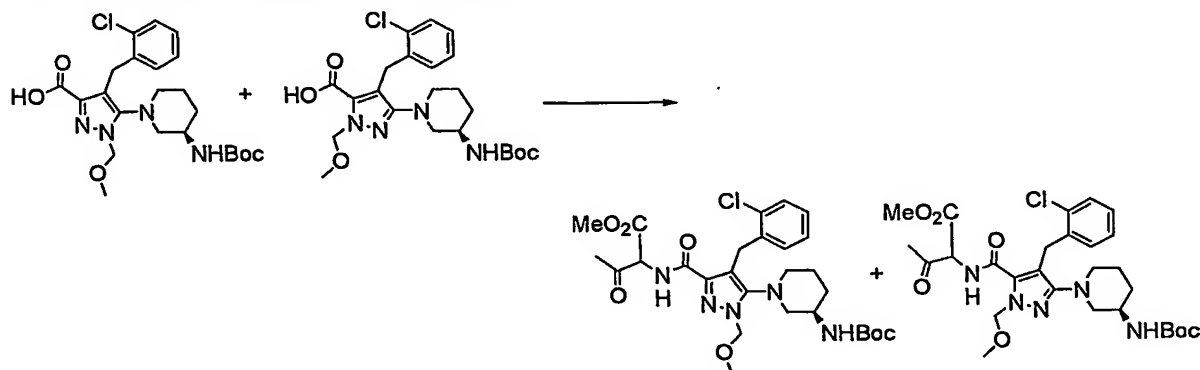
参考例19-8



192

参考例 20

メチル 2-([5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル)アミノ)-3-オキソブタネート 混合物



5

5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 混合物 (200.0 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にN-メチルモルホリン (46.5 mg) およびクロロ炭酸イソブチル (62.7 mg) を加え、-20℃下30分攪拌した後、メチル 2-アミノ-3-オキソブタネート塩酸塩 (200.0 mg) を加え、次いでN-メチルモルホリン (120.7 mg) をゆっくり滴下し、-20℃から室温まで徐々に昇温しながら終夜攪拌した。反応溶液に10%硫酸水素カリウム水溶液 (50 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (30 ml) で2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することによって、表題の化合物 (91.5 mg) を得た。

10

15

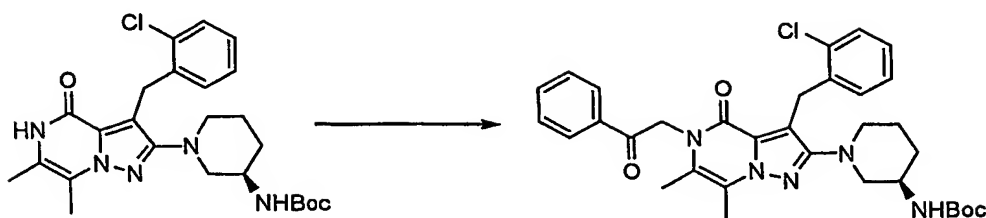
MS (ESI+) 593 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 21

20

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6,7-ジメチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

193

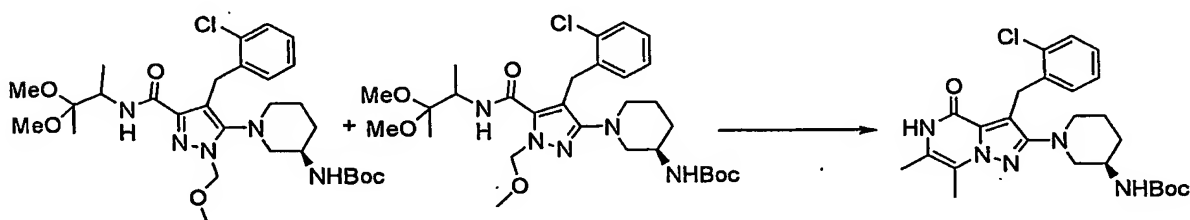


tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6,7-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (94.0 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) 溶液にフェナシルプロミド (57.7 mg)、炭酸カリウム (79.9 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=20/1) で精製し、表題の化合物 (40.0 mg) を得た。

MS (ESI+) 604 ($M^+ + 1$, 86%).

参考例 2 2

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6,7-ジメチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-[(2,2-ジメトキシ-1-メチルプロピル)アミノ]カルボニル]-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート混合物 (430 mg) の1,4-ジオキサン (2.0 ml) 溶液に水 (2.0 ml)、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (4.0 ml) を加え、50℃で2時間攪拌した。0℃に冷却し、1,4-ジオキサン (3.0 ml)、水 (1.0 ml)、炭酸水素ナトリウム (3.0 g) を加えた。室温に昇温し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (182 mg) を加え一晩攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧留去し、水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=1/1) で精製し、表

194

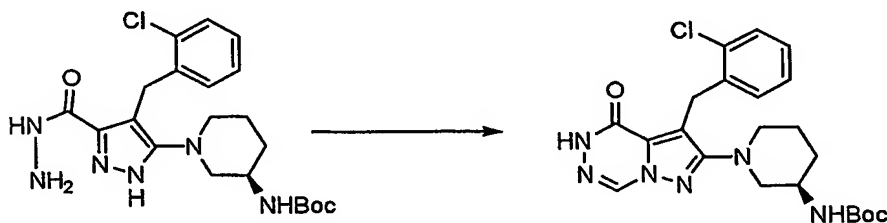
題の化合物 (96.4 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.40 (s, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 7.14–7.02 (m, 2H), 7.01–6.99 (m, 1H), 5.11–5.09 (m, 1H), 4.57–4.36 (m, 2H), 3.78–3.76 (m, 1H), 3.18–3.02 (m, 3H), 2.80–2.78 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.54–1.48 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 486 ($\text{M}^+ + 1$, 56%).

参考例 23

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



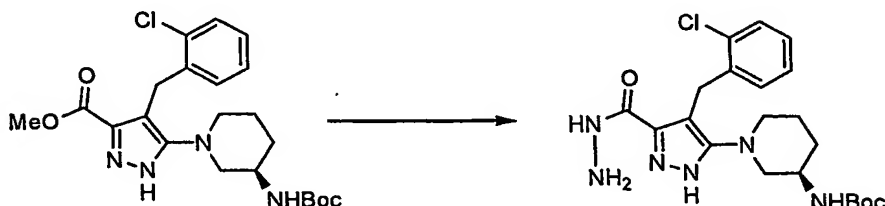
tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-(ヒドラジンカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (478 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 及び酢酸 (2 ml) の溶液にオルトギ酸トリメチル (1.09 ml) を加え80°Cで3時間加熱攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、トルエン (20 ml) を加えて減圧留去することを4回繰り返した。残渣に10%炭酸カリウム水溶液 (50 ml) を加え、クロロホルム (50 ml) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1)で精製して、表題の化合物 (274 mg) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.41–7.36 (m, 1H), 7.19–7.14 (m, 2H), 6.99–6.96 (m, 1H), 4.64–4.62 (m, 1H), 4.54–4.39 (m, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.32–3.29 (m, 1H), 3.06–2.92 (m, 3H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 459 ($\text{M}^+ + 1$, 52%).

参考例 2 4

tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-(ヒドラジンカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

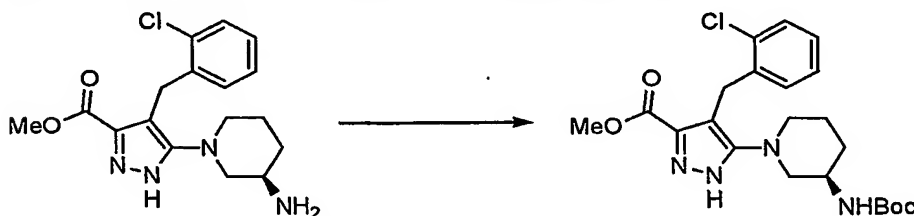


メチル 5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (449 mg) にヒドラジン水和物 (2.0 ml) を加え 110℃ で 15 時間加熱攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、10%炭酸カリウム水溶液 (40 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、表題の化合物 (274 mg) を得た。

MS (ESI+) 449 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 2 5

メチル 5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート



メチル 5-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (180 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に飽和重曹水 (10 ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (218 mg) を加えて室温で終夜激しく攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去後、クロロホルム (50 ml) で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1 ~ 1/1) で精製して、表題の化合物 (191 mg) を白色固体として得た。

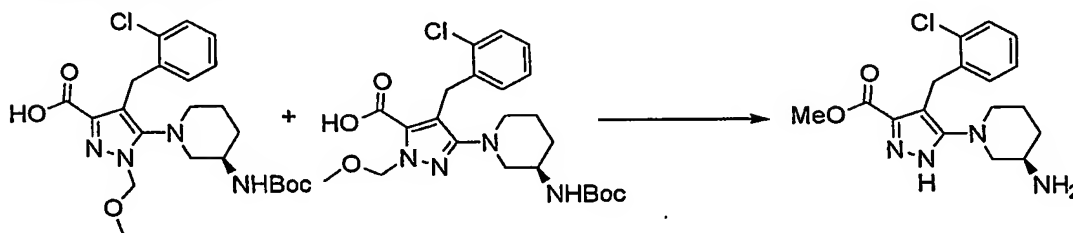
196

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.39–7.36 (m, 1H), 7.16–7.11 (m, 2H), 6.94–6.91 (m, 1H), 4.92–4.90 (m, 1H), 4.29–4.11 (m, 2H), 3.86–3.77 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.18–3.14 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 3H), 1.64–1.46 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 449 ($\text{M}^+ + 1$, 85%).

参考例 26

メチル 5-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

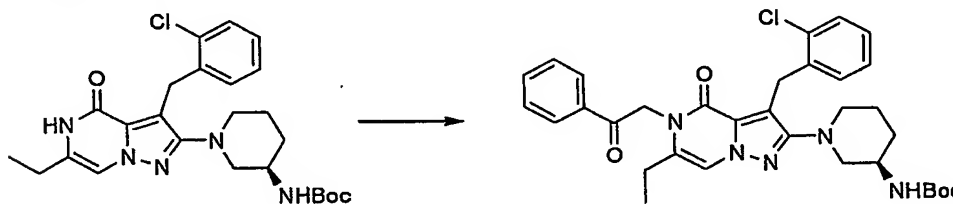


10 5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 混合物 (240 mg) の10%塩酸/メタノール (10 ml) 溶液を封管中で80℃、8時間加熱攪拌した。室温に冷却し反応溶液を減圧留去することで、表題の化合物の粗生成物 (180 mg) を得た。

15 MS (ESI+) 349 ($\text{M}^+ + 1$, 60%).

参考例 27

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-エチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



20 tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-エチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (60.0 mg)

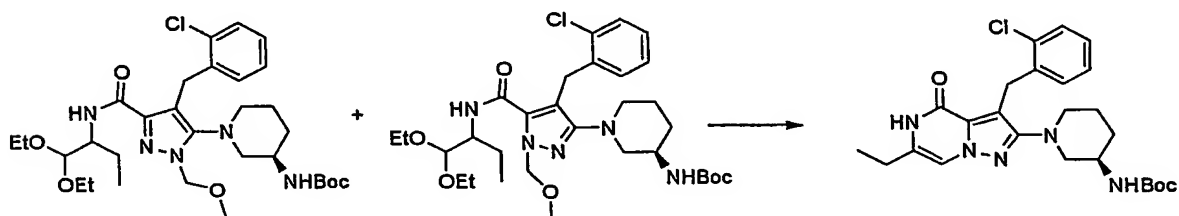
197

のN,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液にフェナシルブロミド (36.9 mg)、炭酸カリウム (50.9 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題の化合物 (23.2 mg) を得た。

MS (ESI+) 604 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 28

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-6-エチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ
ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-({[1-(ジメトキシメチル)プロピル]アミノ}カルボニル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート 混合物 (324 mg) の1,4-ジオキサン (2.5 ml) 溶液に水 (2.5 ml)、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (5.0 ml) を加え、50°Cで2時間攪拌した。0°Cに冷却し、1,4-ジオキサン (4.0 ml)、水 (2.0 ml)、炭酸水素ナトリウム (3.8 g) を加えた。室温に昇温し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (228 mg) を加え一晩攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧留去し、水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題の化合物 (80.9 mg) を得た。

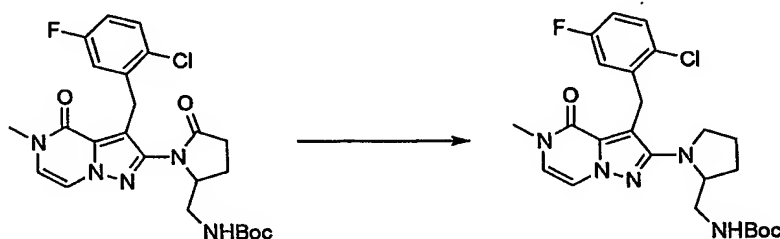
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.47 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.06-7.05 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.54-4.34 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.16-3.15 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H).

198

MS (ESI+) 486 ($M^+ + 1$, 67%).

参考例 29

tert-ブチル ({1-[3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジ
5 ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]ピロリジン-2-イル}メチル)カルバメ
ート



tert-ブチル ({1-[3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-
10 ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]-5-オキソピロリジン-2-イル}メチル)
カルバメート (406.1 mg) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を含む反応容器を
水-氷バスで冷却した。本溶液に対し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1.1 M
テトラヒドロフラン溶液, 7.33 ml) を加え、室温下、2時間攪拌した。反応容器
を再び水-氷バスで冷却し、メタノール (10 ml) を加えた。さらに、室温下、30
15 分攪拌し、反応溶液を減圧下濃縮した。生じたオイルをメタノール (30 ml) に溶
解させ、再び、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1~1/1) で精製し、表題の化合物 (69.1 mg) を
白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34-7.30 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)
20 , 6.85-6.80 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 6.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.79 (br
, 1H), 4.60 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 4.08-4.02 (m,
1H), 3.45 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H
) , 1.94-1.71 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

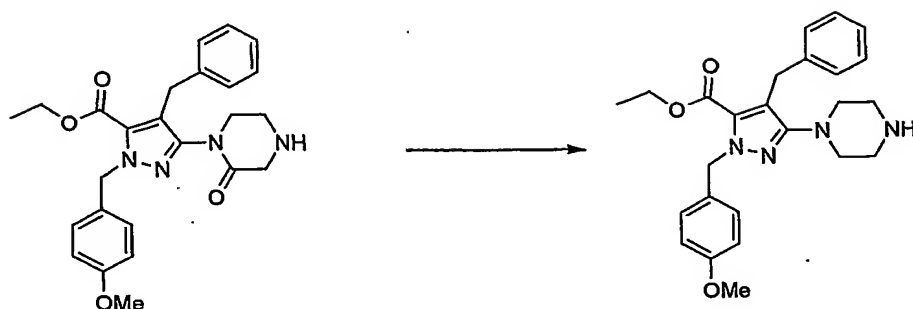
MS (ESI+) 490 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 30

エチル 4-ベンジル-1-(4-メトキシベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾー

199

ル-5-カルボキシレート

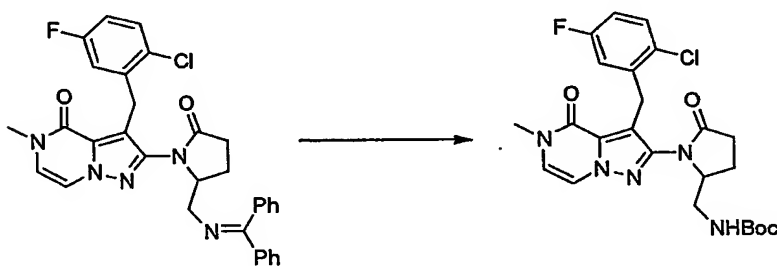


参考例 29 と同様の方法で、表題の化合物 (1.22 g) を合成した。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25–7.06 (m, 7H), 6.85–6.80 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.08–2.94 (m, 4H), 2.75–2.71 (m, 2H), 2.56–2.50 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
MS (ESI+) 435 ($M^+ + 1$, 100%).

10 参考例 31

tert-ブチル ({1-[3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]-5-オキソピロリジン-2-イル}メチル)カルバメート



- 15 3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-(2-[(ジフェニルメチレン)アミノ]メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (63.6 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に対し、1N塩酸 (10 ml) を加え、室温下、1時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下、除去し、ジエチルエーテル (20 ml) で2回抽出した。水層を減圧濃縮し、さらにトルエンを加え、同様に
20 減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (511 mg) を加え、室温下、2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (20 ml) で2回抽出した。合わせた

200

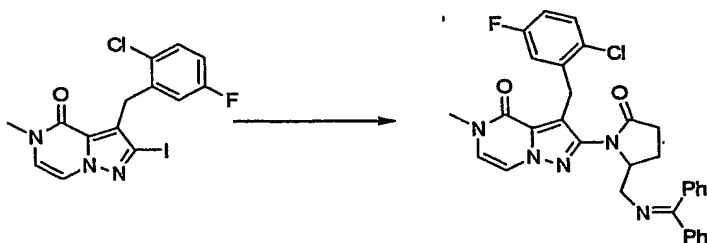
有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 1/1)で精製し、表題の化合物(408.9 mg)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.30–7.28 (m, 1H), 6.98–6.94 (m, 1H), 6.89–6.84 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.89 (br, 1H), 4.59 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.62–3.58 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37–3.31 (m, 1H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.52–2.32 (m, 2H), 2.09–1.90 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 504 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 32

3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-(2-[(ジフェニルメチレン)アミノ]メチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン



3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヨード-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン (908 mg)、5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]メチルピロリジン-2-オン (1.21 g)、リン酸カリウム (924 mg)、ヨウ化銅 (I) (87 mg)、1,4-ジオキサン (10 ml) および N,N' -ジメチルエチレンジアミン (767 mg) の混合物を、 100°C 下、50時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール= 95.5/0.5)で精製し、表題の化合物(663.6 mg)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.52–7.25 (m, 8H), 7.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.08–7.05 (m, 1H), 7.04–7.00 (m, 2H), 6.84–6.81 (m, 1H), 6.71–6.66 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.28–4.23 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.38 (dd, $J = 14.4$ and 3.8 Hz,

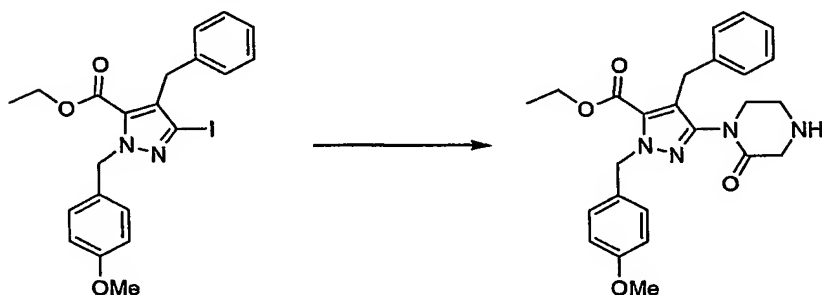
201

1H), 3.21 (dd, $J = 14.4$ and 6.2 Hz, 1H), 2.64–2.56 (m, 1H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.27–2.17 (m, 1H), 1.94–1.85 (m, 1H).

MS (ESI+) 568 ($M^+ + 1$, 100%).

5 参考例 3 3

エチル 4-ベンジル-1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-オキソピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート



参考例 3 2 と同様の方法で、表題の化合物 (2.21 g) を合成した。

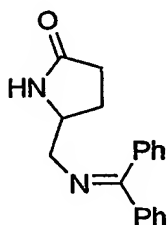
10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29–7.18 (m, 5H), 7.14–7.12 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.21 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 449 ($M^+ + 1$, 100%).

15

参考例 3 4

5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]メチル}ピロリジン-2-オン



20 4,5-ジアミノバレリン酸・2塩酸塩 (9.40 g) をメタノール (500 ml) に懸濁させ、室温下、3時間攪拌した。生成した透明な溶液に対し、炭酸ナトリウム (11.56 g) を加え、室温下、2日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液に、ベンゾフェ

202

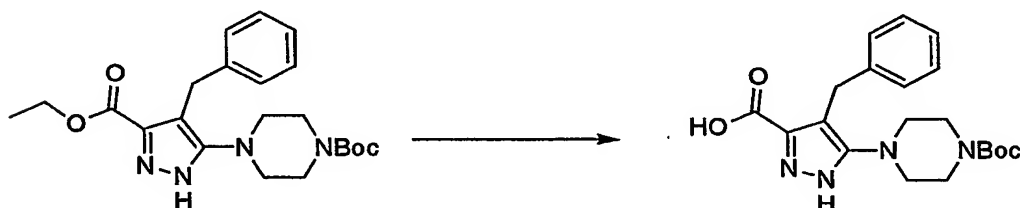
ノンイミン (16.62 g) を加え、室温下、24時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに懸濁させ、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表題の化合物 (1.21 g) をオイルとして得た。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.63–7.33 (m, 8H), 7.20–7.17 (m, 2H), 4.02–3.98 (m, 1H), 3.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.39–2.27 (m, 3H), 1.94–1.87 (m, 1H).

MS (ESI+) 279 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

10 参考例 3 5

4-ベンジル-3-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸



- 15 tert-ブチル 4-[4-ベンジル-3-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (732.4 mg) をメタノール (10 ml) およびテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.4 ml) を加え、室温下、24時間放置し、さらに50℃下、3時間攪拌した。反応溶液を冷却し、テトラヒドロフランを減圧下、除去した。得られた残渣に水 (50 ml) を加え、その混合物が入った反応容器を水-氷バスにて冷却した。本混合物に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、液性を酸性とした。反応溶液を酢酸エチル (100 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、表題の化合物 (635 mg) を白色固体として得た。

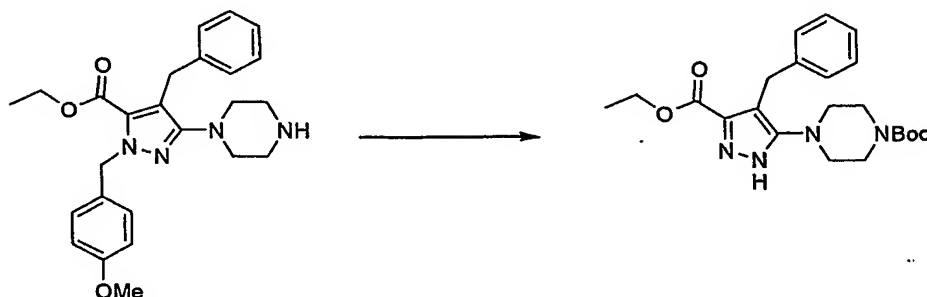
- 20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.24–7.11 (m, 5H), 4.12 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.85 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.45 (s, 9H).

MS (ESI+) 387 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

203

参考例 36

tert-ブチル 4-[4-ベンジル-3-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート



5

エチル 4-ベンジル-1-(4-メトキシベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (1.22 g) をアニソール (1.0 ml) およびトリフルオロ酢酸 (16 ml) に溶解させ、96%硫酸 (0.5 ml) を加え、室温下、5日間放置した。反応溶液を濃縮し、テトラヒドロフラン (40 ml) を加えた。反応溶液の入った反応容器を水-氷バスにて冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて、液性を塩基性とし、さらに、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.23 g) を加えた。反応溶液を室温下、2時間攪拌し、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 4/1~1/1)で精製し、表題の化合物 (732.4 mg) を白色固体として得た。

10

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25-7.23 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 3H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.43 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.94 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

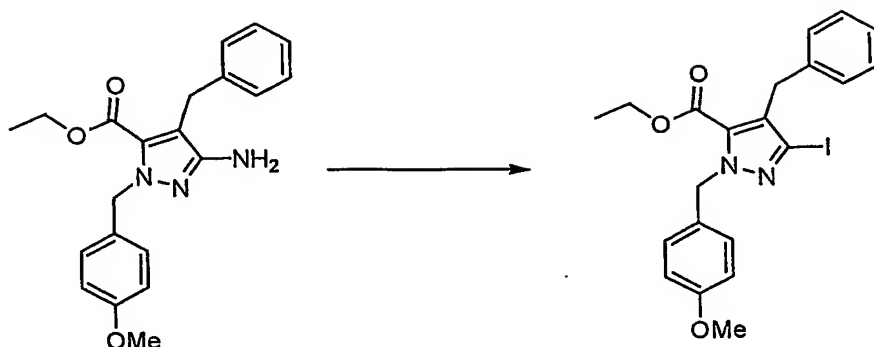
MS (ESI+) 415 ($M^+ + 1$, 100%).

20

参考例 37

エチル 4-ベンジル-3-ヨード-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

204



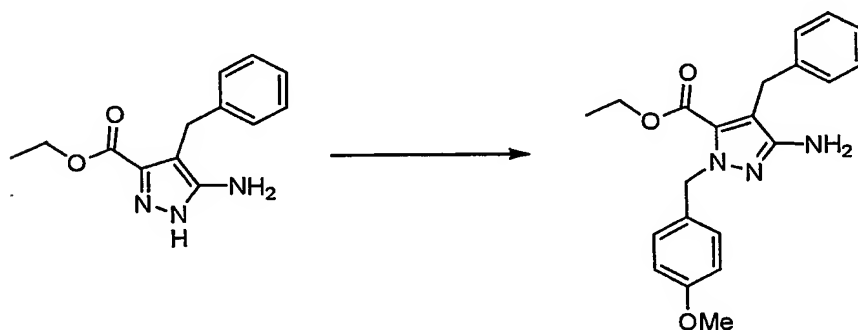
エチル 3-アミノ-4-ベンジル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (14.05 g) をジヨードメタン (32 ml) および亜硝酸イソアミル (22.6 g) に溶解させ、室温下、2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 12.5/1)で精製し、表題の化合物 (9.33 g) をオイルとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.26–7.20 (m, 4H), 7.18–7.10 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 477 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 38

エチル 3-アミノ-4-ベンジル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート



エチル 5-アミノ-4-ベンジル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (17.09 g) の N,N -ジメチルホルムアミド (500 ml) 溶液に、炭酸セシウム (25.0 g) および4-メトキシベンジル クロライド (12.02 g) を加え、70℃下、15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル

205

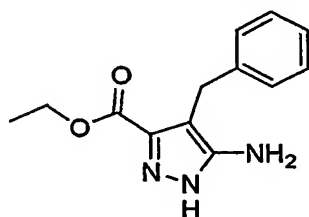
カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 5/1)で精製し、表題の化合物 (14.05 g) をオイルとして得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29–7.25 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 5H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (br, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 366 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 39

エチル 5-アミノ-4-ベンジル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート



3-フェニルプロピオニトリル(43.56 g)およびシュウ酸ジエチル (48.53 g) のエタノール (500 ml) 溶液に、ナトリウムエトキシド (21%エタノール溶液, 150 ml) を加え、加熱還流下、10時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、35%塩酸 (45 g) を加え、さらに酢酸 (200 ml) およびヒドラジン 1 水和物 (21.6 g) を加えた。反応溶液を加熱還流下、10時間攪拌し、室温に冷却後、減圧下、濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチル (300 ml) に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて、液性を塩基性とし、酢酸エチル (500 ml) で4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン (500 ml) で5回洗浄し、乾燥させることによって、表題の化合物 (31.76 g) を茶色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30–7.26 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 3H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.55 (br, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

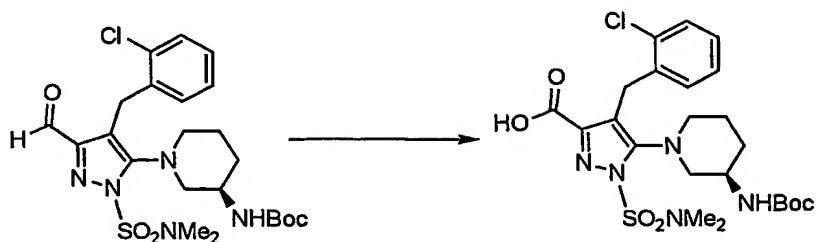
MS (ESI+) 246 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 40

5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロロ

206

ベンジル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸



tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロベンジル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]

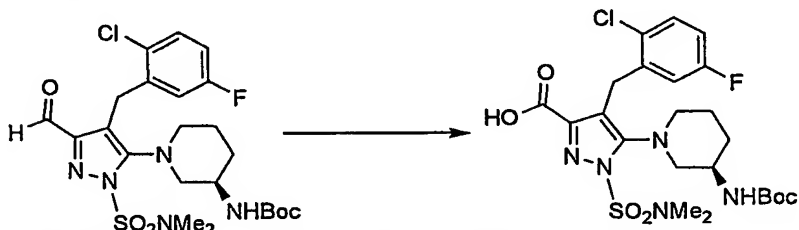
5]-3-ホルミル-1H-ピラゾール-5-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート (8.64 g) のtert-ブチルアルコール (400 ml) 溶液にリン酸2水素ナトリウム2水和物 (7.69 g) の水溶液 (80 ml) を加え、反応液を氷冷した。2-メチル-2-ブテン (8.7 ml) および亜塩素酸ナトリウム (1.78 g) を加え、0℃で3時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム (0.41 g) の水溶液 (50 ml)、5%硫酸水素カリウム溶液 (1000 ml) を加え酢酸エチル (500 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮することによって、表題の化合物の粗生成物 (8.88 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38-7.36 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.20-3.19 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 542 (M⁺+1, 60%).

参考例 4 1

5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸



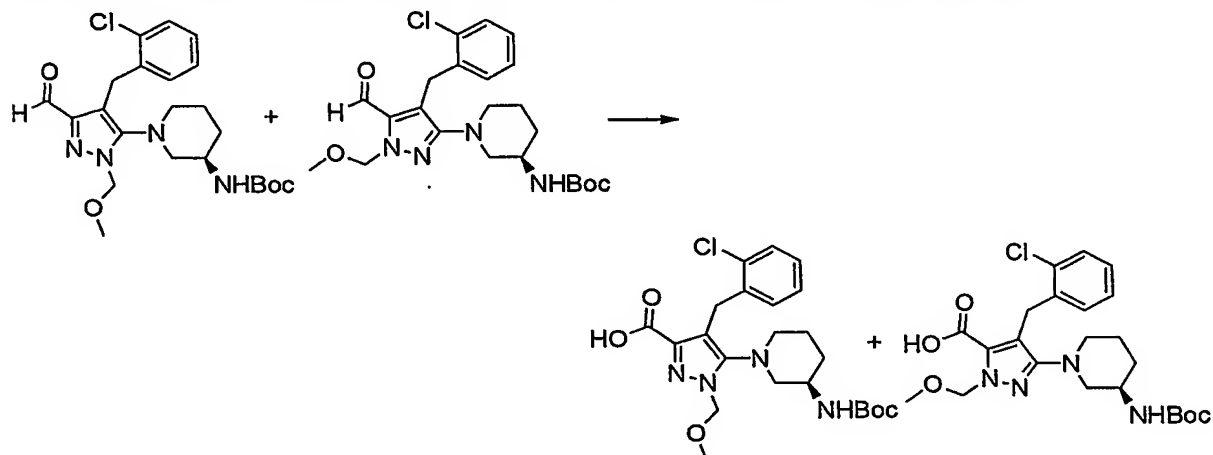
参考例 4 0 と同様の方法で、表題目的物の粗生成物 (4.2 g) を合成した。

MS (ESI+) 560 (M⁺+1, 47%).

207

参考例 4 2

5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 混合物



5

tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-ホルミル-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート 混合物 (12.33 g) のtert-ブタノール (140 ml) 溶液にりん酸二水素ナトリウム二水和物の水溶液 (12.46 g / 30 ml 水) を加えて0°Cに冷却した。反応溶液に2-メチル-2-ブテン (14.11 ml) 、亜塩素酸ナトリウム水溶液 (3.66 g / 20 ml 水) を滴下して0°Cで7時間激しく攪拌した。1M 亜硫酸ナトリウム水溶液 (55 ml) を加えてから、10% 硫酸水素カリウム水溶液 (200 ml) を加えて液性をpH2にして、酢酸エチル (300 ml) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して表題の化合物 (12.73 g) を淡黄色固体として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37-7.34 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 1H), 5.73-5.69 (m, 2H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 3H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 4H), 1.43-1.41 (m, 9H).

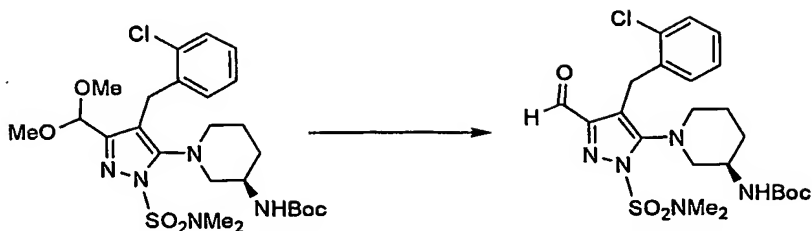
MS (ESI+) 479 (M⁺+1, 37%).

20

参考例 4 3

tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロベンジル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-3-ホルミル-1H-ピラゾール-5-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート

208



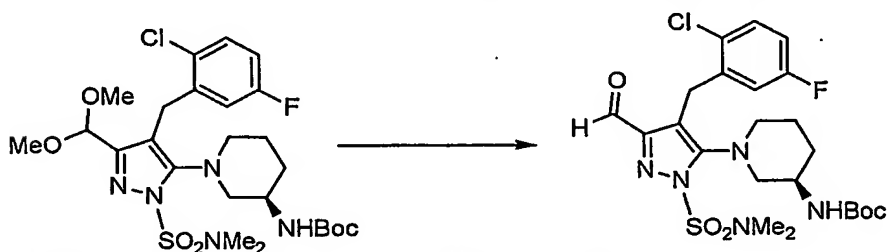
tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロベンジル)-3-(ジメトキシメチル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-5-イル} ピペリジン-3-イル)カルバメート (10.2 g) の1,4-ジオキサン (50 ml) 溶液に酢酸 (100 ml) および水 (50 ml) を加え、50℃で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水 (500 ml) を加え酢酸エチル (300 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮することによって、表題の化合物の粗生成物 (9.49 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.41 (s, 1H), 7.40–7.37 (m, 1H), 7.19–7.13 (m, 2H), 6.88–6.77 (m, 1H), 4.68–4.66 (m, 1H), 4.31–4.14 (m, 2H), 3.75–3.73 (m, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.99–2.94 (m, 2H), 2.92–2.76 (m, 2H), 1.65–1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 526 ($\text{M}^+ + 1$, 50%).

参考例 4 4

tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-3-ホルミル-1H-ピラゾール-5-イル} ピペリジン-3-イル)カルバメート



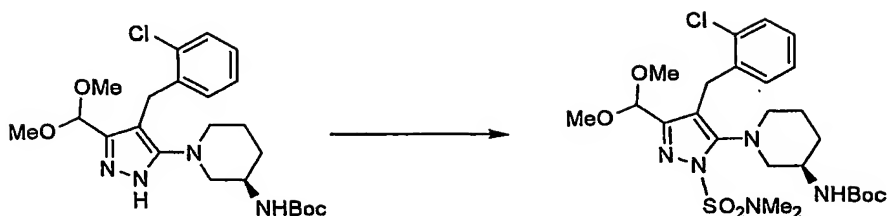
参考例 4 3 と同様の方法で、表題の化合物 (4.3 g) を合成した。

MS (ESI+) 544 ($\text{M}^+ + 1$, 44%).

参考例 4 5

tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロベンジル)-3-(ジメトキシメチル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-5-イル} ピペリジン-3-イル)カルバメート

209



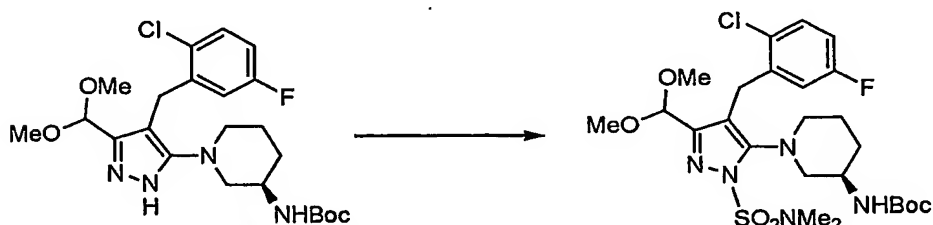
tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-(ジメトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (18.6 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (160 ml) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (5.5 ml)、tert-ブトキシカリウム (13.4 g) を加え、室温まで昇温して1時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、N,N-ジメチルスルファモイルクロリド (6.73 ml) を加え、2時間攪拌した。反応液に水 (500 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、表題の化合物 (10.2 g) を得た。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38-7.36 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.27-4.07 (m, 2H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.37 (s, 6H), 3.04 (s, 6H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.53-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.37 (m, 2H).
MS (ESI+) 572 ($\text{M}^+ + 1$, 31%).

15

参考例 4 6

tert-ブチル ((3R)-1-{4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-(ジメトキシメチル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-5-イル}ピペリジン-3-イル)カルバメート



20

参考例 4 5 と同様の方法で、表題の化合物 (4.6 g) を合成した。

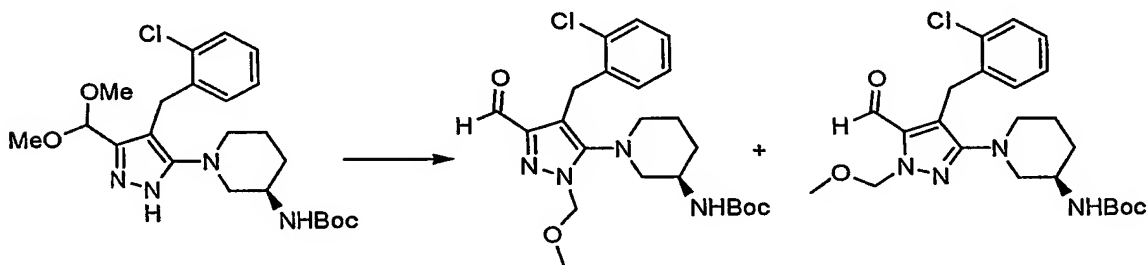
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.37-7.30 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.78-6.69 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 18\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J = 18\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.99-2.86 (

2 1 0

m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 1.64-1.36 (m, 5H), 1.43 (s, 9H).
MS (ESI+) 590 ($M^+ + 1$, 67%).

参考例 4 7

- 5 tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-ホルミル-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート 混合物



- tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-(ジメトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (15.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (60 ml) を0°Cに冷却して55% 水素化ナトリウム (1.69 g) を加えて30分後、室温に昇温して30分間攪拌した。反応溶液を再び0°Cに冷却してクロロメチルメチルエーテル (3.27 g) を加えて4時間後、室温に昇温して1日間攪拌した。反応溶液に水 (500 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml) で回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。その粗生成物を1,4-ジオキサン (50 ml)、水 (50 ml) 及び酢酸 (150 ml) の混合溶液とし、50°C、6時間加熱攪拌した。0°Cに冷却して炭酸ナトリウム水溶液を加えて液性をpH9にして酢酸エチル (300 ml) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/1) で精製して、表題の化合物 (8.62 g) を淡黄色液体として得た。

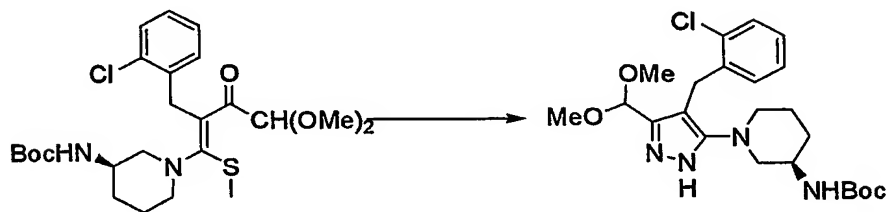
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.83 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 3H), 1.64-1.47 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 463 ($M^+ + 1$, 70%).

2 1 1

参考例 4 8

tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-(ジメトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル] ピペリジン-3-イル} カルバメート



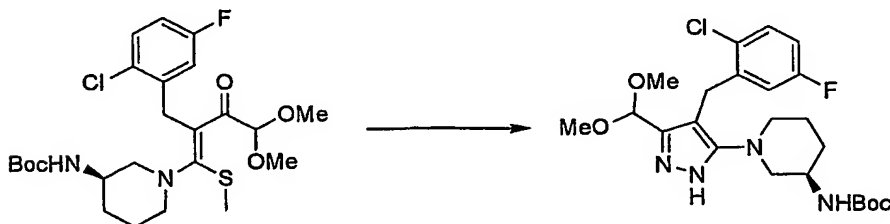
tert-ブチル {(3R)-1-[2-(2-クロロベンジル)-4,4-ジメトキシ-1-(メチルチオ)-3-オキソブト-1-エン-1-イル] ピペリジン-3-イル} カルバメート (8.87 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (90 ml) 溶液にヒドラジン 1 水和物 (6.91 ml) を加え、10
0°Cで2時間攪拌した。反応液を放冷し、水 (500 ml) を加え酢酸エチル (300 ml)
で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、表題の化合物 (7.
40 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.90 (bs, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.18-7.13
(m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 3.92 (s, 2H)
, 3.77-3.75 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.12-3.10 (m, 1H), 3.00-2.
.97 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 465 (M⁺+1, 56%).

参考例 4 9

tert-ブチル{(3R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-(ジメトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル] ピペリジン-3-イル} カルバメート



2 1 2

参考例 4 8 と同様の方法で、表題の化合物 (22 g) を合成した。

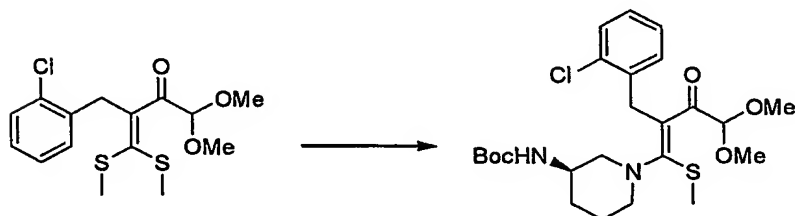
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.35–7.29 (m, 1H), 6.88–6.78 (m, 1H), 6.76–6.73 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.98–2.80 (m, 3H), 1.70–1.46 (m, 5H), 1.42 (s, 9H).

5 MS (ESI+) 483 ($\text{M}^+ + 1$, 47%).

参考例 5 0

tert-ブチル {(3R)-1-[2-(2-クロロベンジル)-4,4-ジメトキシ-1-(メチルチオ)-3-オキソブト-1-エン-1-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

10



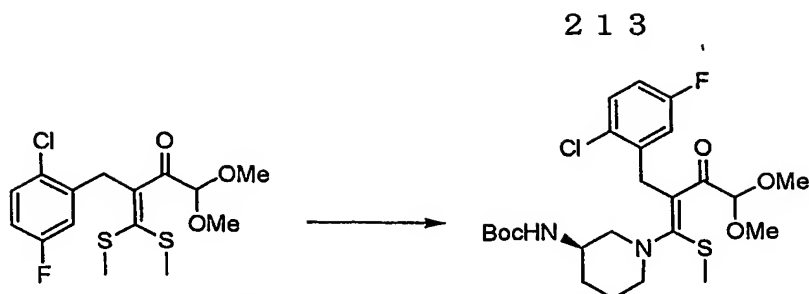
3-(2-クロロベンジル)-1,1-ジメトキシ-4,4-ビス(メチルチオ)ブト-3-エン-2-オン (30.4 g) のキシレン (220 ml) 溶液に (R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (21.0 g) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を放冷し、シリカゲル
15 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製し、表題の化合物 (8.87 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.36–7.34 (m, 1H), 7.17–7.06 (m, 2H), 4.62–4.59 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.10–4.08 (m, 2H), 3.70–3.63 (m, 2H), 3.33–3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.09–3.07 (m, 1H), 2.84–2.79 (m, 2H),
20 2.30 (s, 3H), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.85–1.81 (m, 1H), 1.64–1.61 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

MS (ESI+) 499 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 5 1

25 tert-ブチル {(3R)-1-[(1Z)-2-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4,4-ジメトキシ-1-(メチルチオ)-3-オキソブト-1-エン-1-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

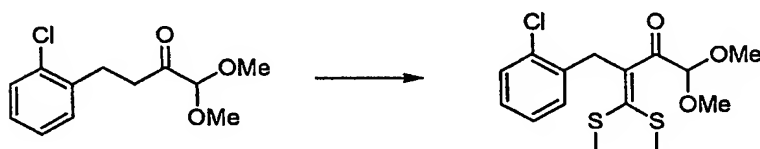


参考例 50 と同様の方法で、表題の化合物 (18.2 g) を合成した。

MS (ESI+) 517 ($M^+ + 1$, 100%).

5 参考例 52

3-(2-クロロベンジル)-1,1-ジメトキシ-4,4-ビス(メチルチオ)ブト-3-エン-2-オン



カリウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(トルエン、15%、350 ml)に、
 10、-78℃でテトラヒドロフラン(210 ml)、ヘキサメチルホスホルアミド(39.1 g)
)を加え、-78℃で40分間攪拌した。4-(2-クロロフェニル)-1,1-ジメトキシブタ
 ン-2-オン(50.5 g)のテトラヒドロフラン(50 ml)を50分間かけ滴下した。-78
 ℃で20分間攪拌し、二硫化炭素(16.6 g)を加えた。反応液を80分間かけて0℃ま
 で昇温し、氷冷下30分間攪拌した。反応液を再び-78℃まで冷却し、カリウムビス
 15 (トリメチルシリル)アミド溶液(トルエン、15%、350 ml)を30分間かけて滴
 下した。-78℃で30分間攪拌し、ヨウ化メチル(28.5 ml)を加えた。反応液を100
 分間かけて室温まで昇温し、室温で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液
 (200 ml)を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した。水(500 ml)を加え、酢
 酸エチル(500 ml)で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣
 20 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=8/1)で精製し、
 表題の化合物(36.6 g)を得た。

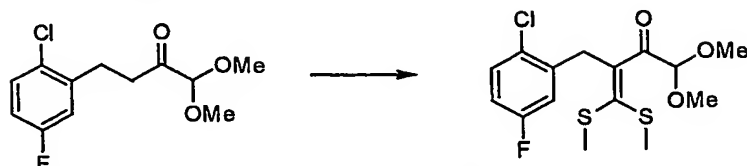
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34–7.32 (m, 1H), 7.19–7.14 (m, 3H), 5.00 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.24 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

MS (ESI+) 347 ($M^+ + 1$, 5%).

2 1 4

参考例 5 3

3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,1-ジメトキシ-4,4-ビス(メチルチオ)ブト-3-エン-2-オン



5 参考例 5 2 と同様の方法で、表題の化合物 (34.3 g) を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30–7.26 (m, 1H), 7.01–6.95 (m, 1H), 6.89–6.83 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.29 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

MS (ESI+) 365 ($\text{M}^+ + 1$, 11%).

10

参考例 5 4

4-(2-クロロフェニル)-1,1-ジメトキシブタン-2-オン



15 リチウムジイソプロピルアミド溶液 (ヘプタン、2.0 M、200 ml) に、 -78°C でテトラヒドロフラン (200 ml) を加え、N-(2,2-ジメトキシ-1-メチルエチリデン)シクロヘキサンアミン (72.4 g) のテトラヒドロフラン (360 ml) を30分間かけ滴下した。 -78°C で1時間攪拌し、2-クロロベンジルブロミド (82.2 g) を20分間かけ滴下した。反応液を3時間かけて室温まで昇温した。反応液を 0°C まで冷却し、3N-塩酸 (290 ml) を加え激しく攪拌した。反応液に5%炭酸カリウム水溶液を加えて

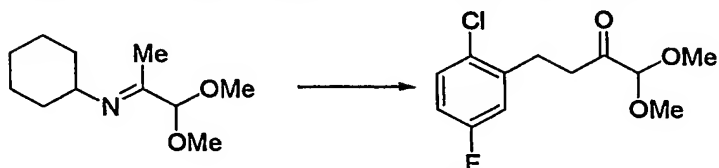
20 pH8に調整し、テトラヒドロフランを減圧留去した。酢酸エチル (500 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、表題の化合物 (62.4 g) を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34–7.32 (m, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 7.17–7.14 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.03–2.98 (m, 2H), 2.93–2.89 (m, 2H).

2 1 5

参考例 5 5

4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-1,1-ジメトキシブタン-2-オン



5 参考例 5 4 と同様の方法で、表題の化合物 (38 g) を合成した。

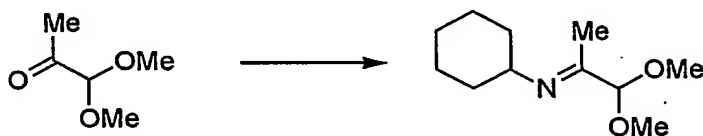
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32-7.25 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.58 (s, 6H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H).

MS (ESI+) 261 ($\text{M}^+ + 1$, 19%).

10

参考例 5 6

N-(2,2-ジメトキシ-1-メチルエチリデン)シクロヘキサニン



15 ピルビンアルデヒド ジメチルアセタール (28.0 g) のジクロロメタン (237 ml) 溶液にモレキュラーシーブス (4 Å, 28 g) およびシクロヘキシルアミン (35.2 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧濃縮することによって、表題の化合物の粗生成物 (48.4 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.43 (s, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.38-3.32 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.7.-1.60 (m, 4H), 1.47-1.45 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H).

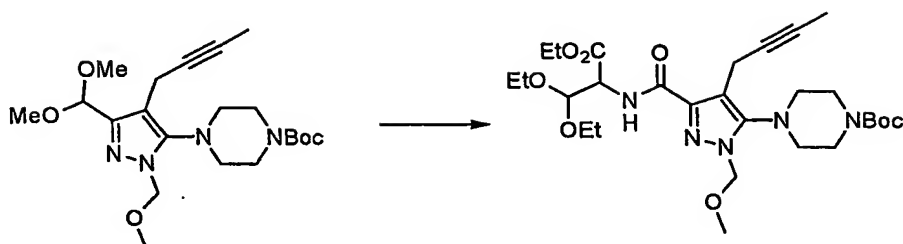
20

参考例 5 7

tert-ブチル 4-[4-ブチ-2-イン-1-イル-3-([1-ジエトキシメチル]-2-エトキシ-2-オキソエチル)アミノ}カルボニル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピラゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート

25

216



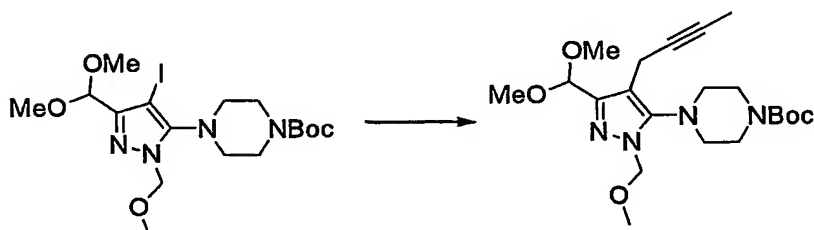
氷冷したtert-ブチル 4-[3-(ジメトキシ)-4-イオド-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (400 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (586 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (413 mg)、及びエチル3-エトキシ-0-エチルセリネート (627 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムからヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製し、表題の化合物 (360 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.58-5.48 (m, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.27-1.16 (m, 9H).

MS (ESI+) 580 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 58

tert-ブチル 4-[4-ブチ-2-イン-1-イル-3-(ジメトキシメチル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-[3-(ジメトキシメチル)-4-エトド-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (2.50 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を -40°C に冷却して、2N イソプロピルマグネシウムクロライド (テト

217

ラヒドロフラン溶液) (25 ml) を滴下し、 -40°C で1時間攪拌した。1 Mのシアニ化銅 (I) ・リチウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液 (66 ml) を反応溶液に加え、 -20°C 以下で30分攪拌した。2-プチン-1-オール (13.3 g) を滴下し、 -20°C で1時間半攪拌した。反応溶液をメタノールでクエンチした後、減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層は減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、表題の化合物 (1.18 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.55 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.38 (s, 6H), 3.37-3.36 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.33-3.10 (m, 4H), 1.76-1.74 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

MS (ESI+) 423 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 59

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(ジメトキシメチル)-4-ヨード-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



tert-ブチル {(3R)-1-[3-(ジメトキシメチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (4.66 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に 0°C 下55%水素化ナトリウム (500.0 mg) を加え20分攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル (885.6 mg) を加え、 0°C 下2時間攪拌し、さらに室温下2時間攪拌した。反応溶液に10%硫酸水素カリウム水溶液 (200 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (200 ml) で2回抽出し、有機層を合わせて水 (200 ml)、次いで飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1~1/1)で精製することによって、表題の化合物 (3.39 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.41 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.28 (bs, 1H),

218

3.90-3.84 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.25-2.95 (m, 4H), 1.93-1.58 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

MS (ESI+) 511 ($M^+ + 1$, 100%).

5 参考例 6 O

tert-ブチル 4-[3-(ジメトキシメチル)-4-ヨード-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート



10 参考例 5 9 と同様の方法で、表題の化合物 (3.44 g) を合成した。

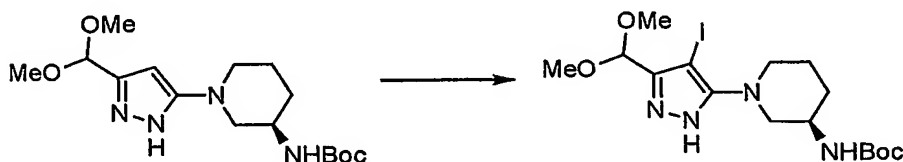
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.41 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 3.56 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.43 (s, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.47 (s, 9H).

MS (ESI+) 497 ($M^+ + 1$, 100%).

15

参考例 6 1

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(ジメトキシメチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



20 tert-ブチル {(3R)-1-[3-(ジメトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (4.40 g) のクロロホルム (50 ml) 溶液に無水炭酸カリウム (2.00 g) およびヨウ素 (3.40 g) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応溶液に 1M 亜硫酸水素カリウム水溶液 (200 ml) を加え、有機物をクロロホルム (200 ml) で 2 回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮することによって、表題の化合物 (6.44 g) を得た。

25

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.39 (s, 1H), 5.20 (bs, 1H), 3.90-3.84 (m,

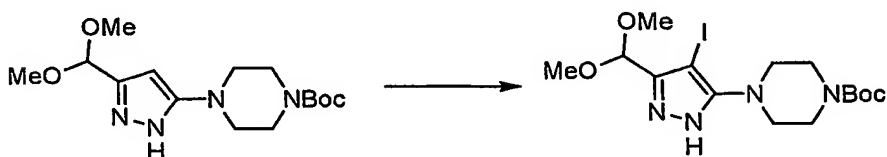
219

1H), 3.31 (s, 6H), 3.25-2.95 (m, 4H), 1.85-1.55 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

MS (ESI+) 467 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 6 2

- 5 tert-ブチル 4-[3-(ジメトキシメチル)-4-ヨード-1H-ピラゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート



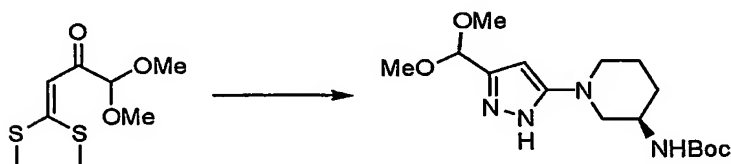
参考例 6 1 と同様の方法で、表題の化合物 (10.14 g) を合成した。

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.42 (s, 1H), 3.57 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 3.34 (s, 6H), 3.17 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 4H), 1.48 (s, 9H).

MS (ESI+) 453 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 6 3

- 15 tert-ブチル {(3R)-1-[3-(ジメトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



- 20 1,1-ジメトキシ-4,4-ビス(メチルチオ)-3-ブテン-2-オン (25.0 g) のエタノール (300 ml) 溶液に (R)-tert-3-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (24.0 g) を加え、加熱還流下 10 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、ヒドラジーン-水和物 (12.0 g) のエタノール (50 ml) 溶液を加え、加熱還流下 4 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルム (500 ml) に希釈溶解し、溶液を水 (500 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣にクロロホルム (500 ml) を加えて加熱還流下溶解し、ヘキサン (250 ml) を加えて 0°C まで冷却しながら 1 時間攪拌し、析出した固体を濾取することによって、表題の化合物 (9.52 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.71 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.85 (bs, 1H),

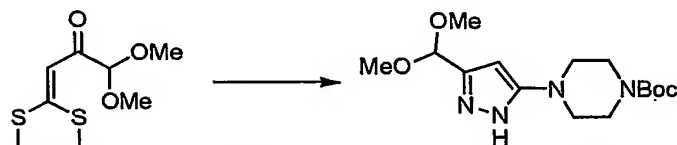
220

3.85–3.70 (m, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.25–2.95 (m, 4H), 1.85–1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

MS (ESI+) 341 ($M^+ + 1$, 100%).

5 参考例 6 4

tert-ブチル 4-[3-(ジメトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート



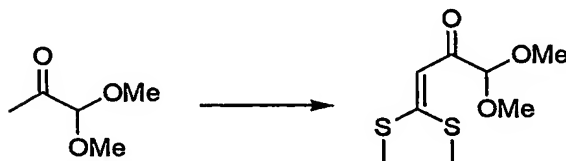
参考例 6 3 と同様の方法で、表題の化合物 (16.10 g) を合成した。

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.74 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.55 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.16 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.48 (s, 9H).

MS (ESI+) 327 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 6 5

15 1,1-ジメトキシ-4,4-ビス(メチルチオ)-3-ブテン-2-オン



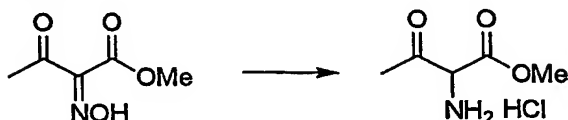
55%水素化ナトリウム (9.60 g) のジメチルホルムアミド (250 ml) 懸濁液に0℃
下二硫化炭素 (7.61 g) を10分かけて加え30分攪拌した後、1,1-ジメトキシア
セトン (11.8 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を30分かけて加え
20 、氷浴を外し昇温しながら2時間攪拌した。反応溶液にテトラヒドロフラン (200
ml) を加え0℃まで冷却した後、ヨードメタン (35.5 g) のテトラヒドロフラン (5
0 ml) 溶液を30分かけて加え、氷浴を外し室温まで昇温しながら1時間攪拌した
。反応溶液に10%硫酸水素カリウム水溶液 (500 ml) を加え、有機物を酢酸エチル
(500 ml) で2回抽出し、有機層を合わせて水 (500 ml) 、次いで飽和食塩水 (50
25 0 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮することによっ
て、表題の化合物 (25.0 g) を得た。

2 2 1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.34 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.38 (s, 6H), 2.46 (s, 6H).

参考例 6 6

5 メチル 2-アミノ-3-オキシブタネート 塩酸塩



メチル 2-(ヒドロキシイミノ)-3-オキシブタネート (3.00 g) のメタノール (15 ml) 溶液に10%パラジウム活性炭担体 (50%含水物、0.60 g) および10%塩酸メタノール (15 ml) 溶液を加え、常圧の水素雰囲気中室温下2時間攪拌した後、窒素置換した。パラジウム活性炭担体を濾別し、濾液を減圧濃縮することによって、表題の化合物 (3.46 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.90 (bs, 3H), 5.31 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

15 参考例 6 7

メチル 2-(ヒドロキシイミノ)-3-オキシブタネート



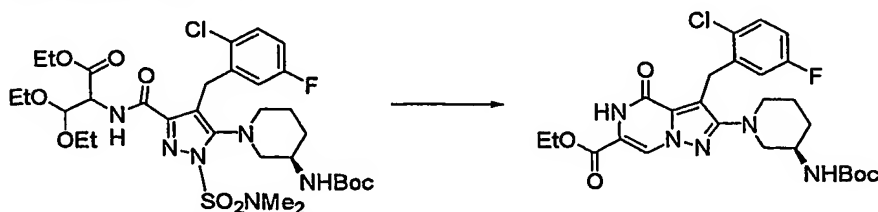
アセト酢酸メチル (25.0 g) の酢酸 (100 ml) 溶液に内温 12°C 以下を保ちながら亜硝酸ナトリウム (16.3 g) の水溶液 (30 ml) を1時間かけて加え、徐々に室温まで昇温しながら終夜攪拌した。反応溶液を水 (1000 ml) で希釈し、攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを発泡が止まるまで加え、有機物を酢酸エチル (500 ml) で2回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮することによって、表題の化合物 (20.3 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.00 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

参考例 6 8

2 2 2

エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート

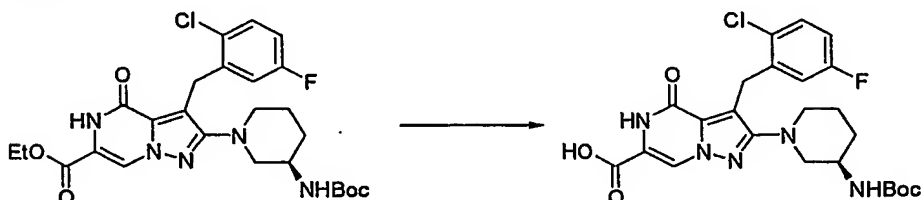


- 5 エチル N-[(5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル]-3-エトキシ-O-エチルセリネート (1.50 g) の1,4-ジオキサン (20 ml) 溶液に水 (20 ml)、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (40 ml) を加え、50℃で2時間攪拌した。0℃に冷却し、1,4-ジオキサン (30 ml)、水 (20 ml)、
- 10 炭酸水素ナトリウム (30 g) を加えた。室温に昇温し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.61 g) を加え一晩攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧留去し、水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題の化合物 (630 mg) を得た。
- 15 MS (ESI+) 448 ($M^+ + 1$, 30%).

参考例 6 9

2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボ

20 ン酸



エチル 2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-3-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート (630 mg)、エタノール (10 ml)、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (10

25 ml) の溶液を80℃で1時間攪拌した。放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて

2 2 3

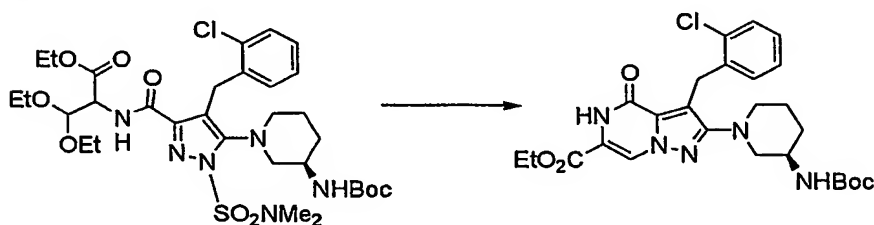
溶液の pH を 6 に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後減圧濃縮することで、表題の化合物 (580 mg) を得た。

MS (ESI+) 520 ($M^+ + 1$, 33%).

5

参考例 7 0

エチル 2-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキシ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキシレート



10

エチル N-({5-((3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)-4-(2-クロロベンジル)-1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル)-3-エトキシ-O-エチルセリネート (2.69 g) の 1,4-ジオキサン (20 ml) 溶液に水 (20 ml)、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (40 ml) を加え、50°C で 2 時間攪拌した。0°C に冷却し、1,4-ジオキサン (30 ml)、水 (20 ml)、炭酸水素ナトリウム (30 g) を加えた。室温に昇温し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.61 g) を加え一晩攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧留去し、水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で 2 回抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、表題の化合物 (1.03 g) を得た。

15

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40-7.3 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 4.65-4.37 (m, 5H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H).

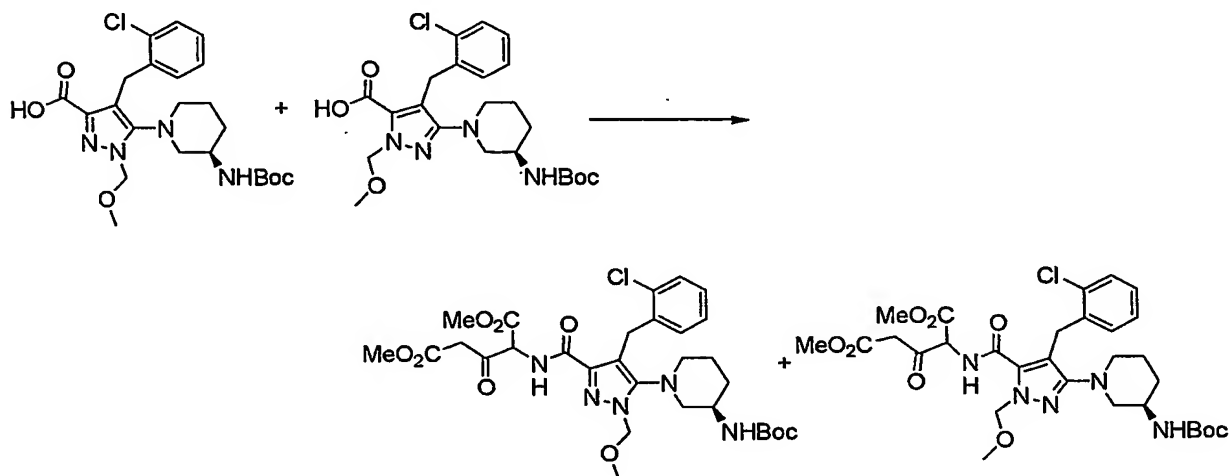
25

MS (ESI+) 530 ($M^+ + 1$, 52%).

参考例 7 1

2 2 4

ジメチル N-{[5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル}-3-オキソグルタメート 混合物



5

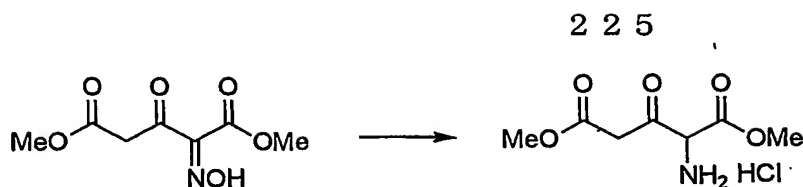
5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 混合物 (500.0 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にN-メチルモルホリン (105.6 mg) およびクロロ炭酸イソブチル (142.6 mg) を加え、-20℃下30分攪拌した後、ジメチル 3-オキソグルタメート 塩酸塩 (300.0 mg) を加え、次いでN-メチルモルホリン (134.5 mg) をゆっくり滴下し、-20℃から室温まで徐々に昇温しながら終夜攪拌した。反応溶液に10%硫酸水素カリウム水溶液 (50 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (30 ml) で2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することによって、表題の化合物 (57.5 mg) を得た。

15

MS (ESI+) 650 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 7 2

20 ジメチル 3-オキソグルタメート 塩酸塩



ジメチル 2-(ヒドロキシイミノ)-3-オキソペンタンジオエート (1.26 g) のメタノール (5 ml) 溶液に10%パラジウム活性炭担体 (50%含水物、0.30 g) および10%塩酸メタノール (5 ml) 溶液を加え、常圧の水素雰囲気中室温下2時間攪拌した後、窒素置換した。パラジウム活性炭担体を濾別し、濾液を減圧濃縮することによつて、表題の化合物 (1.40 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.03 (bs, 3H), 5.46 (bs, 1H), 4.03 (d, J = 16.8Hz, 1H), 3.92 (d, J = 16.8Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

10 参考例 7 3

ジメチル 2-(ヒドロキシイミノ)-3-オキソペンタンジオエート



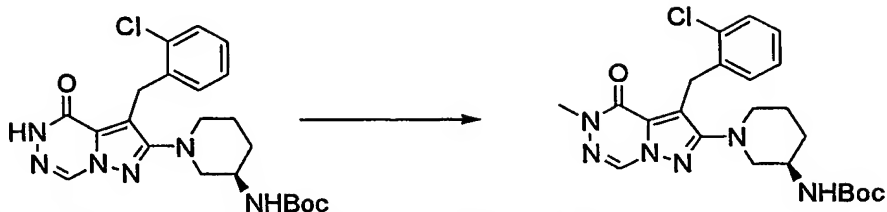
ジメチル 3-オキソペンタンジオエート (1.74 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に内温-20°C以下を保ちながらクロロトリメチルシラン (1.20 g) 次いで亜硝酸イソペンチル (1.40 g) を加え、徐々に室温まで昇温しながら3時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、有機物を酢酸エチル (30 ml) で2回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することによって、表題の化合物 (1.26 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.37 (bs, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

参考例 7 4

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

2 2 6

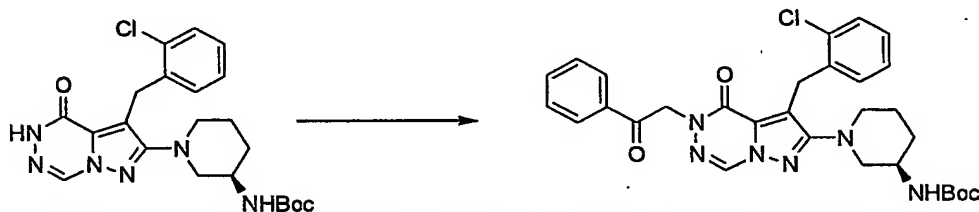


参考例 17 と同様の方法で、表題の化合物 (87 mg) を合成した。

MS (ESI+) 473 ($M^+ + 1$, 100%) .

5 参考例 75

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

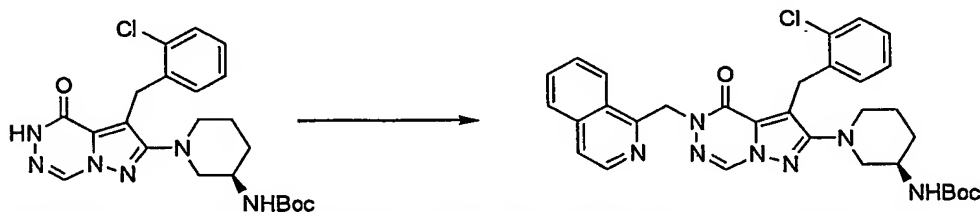


参考例 12 と同様の方法で、表題の化合物 (131 mg) を合成した。

MS (ESI+) 577 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 76

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-5-(イソキノリン-1-イルメチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



参考例 12 と同様の方法で、表題の化合物 (122 mg) を合成した。

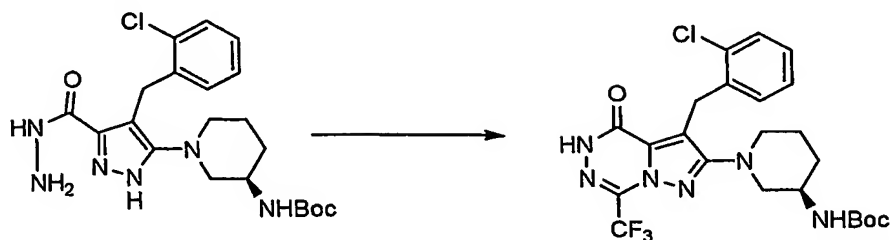
MS (ESI+) 600 ($M^+ + 1$, 100%) .

参考例 77

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-

2 2 7

4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-(ヒドラジンカルボニル)-1H-ピ
ラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (80 mg) のトリフルオロ酢酸
(0.5 ml) 及びポリリン酸 (2 ml) の溶液を140℃で16時間加熱攪拌した。反応
溶液を室温に冷却し、10%炭酸カリウム水溶液を加えて液性をpH10とし、クロロホルム (50 ml) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、
ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣 (70 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) の溶液
に飽和重曹水 (5 ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (81 mg) を加えて室温で
終夜攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去後、10%炭酸カリウム水溶液を加えて
酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過
後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン/酢
酸エチル=3/1) で精製して、表題の化合物 (6 mg) を得た。

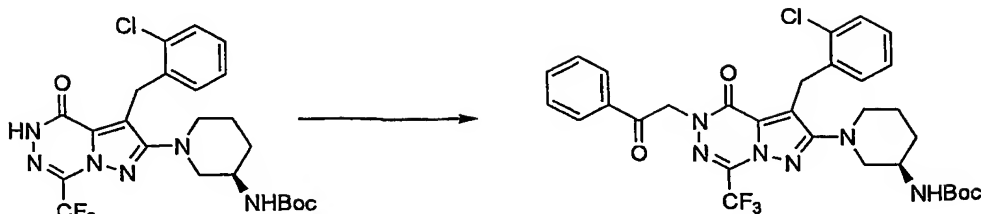
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 9.58 (bs, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 3H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.15-2.98 (m, 3H), 1.65-1.48 (m, 4H); 1.44 (s, 9H).

MS (ESI+) 527 (M⁺+1, 55%).

参考例 78

tert-ブチル {(3R)-1-[3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン-2-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

2 2 8

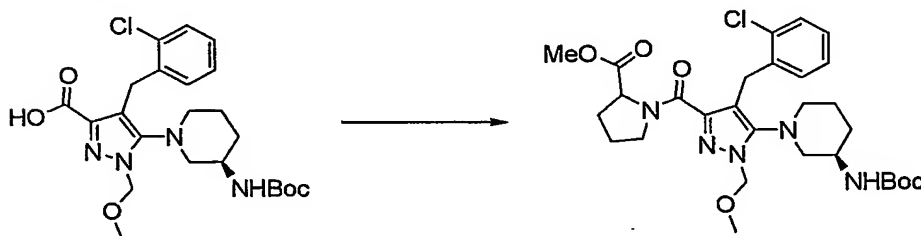


参考例 1 2 と同様の方法で、表題の化合物 (21 mg) を合成した。

MS (ESI+) 645 ($M^+ + 1$, 13%) .

5 参考例 7 9

メチル1-{[5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル}ピロリネート



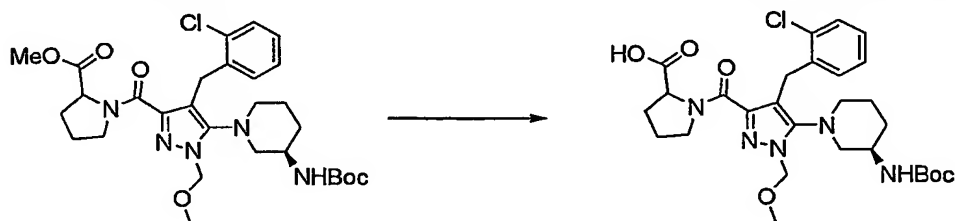
10 参考例 5 7 と同様の方法で、表題の化合物 (810 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.58-5.48 (m, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.27-1.16 (m, 9H).

15 MS (ESI+) 580 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8 0

1-{[5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル}プロリン



20 メチル1-{[5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-

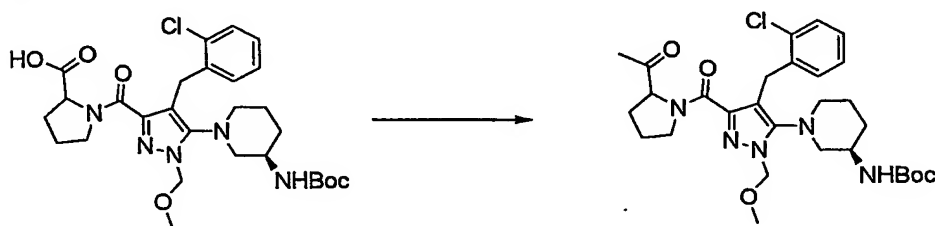
229

4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ-3-イル]カルボニル}プロ
 リネート (430 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液に 1N-水酸化ナトリウム
 水溶液 (1.0 ml) を加え、50℃で2時間攪拌した。室温に冷却し、5%硫酸水素ナト
 リウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮すること
 5 で、表題の化合物の粗生成物 (718 mg) を得た。

MS (ESI+) 576 ($M^+ + 1$, 73%).

参考例 8 1

tert-ブチル{(3R)-1-[3-[(3-アセチルピロリジン-1-イル)カルボニル]-4-(2-クロ
 10 ロベンジル)-1-メトキシメチル]-1H-ピラゾロ-5-イル}ピペリジン-3-イル}カルバ
 メート



1-{{5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-
 クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ-3-イル]カルボニル}プロリン
 15 (718 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチ
 ルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (665 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリア
 ザール-水合物 (512 mg)、及びN,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (243 mg
) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、合
 わせた有機層を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマト
 20 グラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/2)で精製し、生成物(585 mg)を得た。M
 S (ESI+) 619 ($M^+ + 1$, 100%).

本生成物のテトラヒドロフラン(5.0 ml)溶液に、加熱乾燥したセリウムクロライ
 ド(464 mg)とメチルマグネシウムブロミド(4.4 mol)を0℃で加え、50℃で一
 時間半加熱攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液
 25 を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗
 生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)
 で精製し、目的とする表題の化合物(118 mg)を得た。

230

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.74 (s, 1H), 8.23 (bs, 3H), 7.50–7.35 (m, 1H), 7.30–7.05 (m, 2H), 7.05–6.80 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80–3.60 (m, 1H), 3.20–2.90 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65–2.40 (m, 2H), 2.00–1.80 (m, 1H), 1.70–1.20 (m, 3H).

5 MS (ESI+) 574 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 8 2

1-tert-ブチル2-メチル(2S, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート



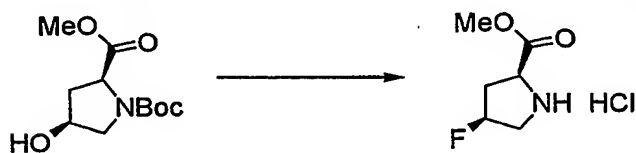
L-ヒドロキシプロリン(1.0 g)のメタノール(10 ml)溶液に塩化チオニル(612 ml)を室温で滴下し、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、クロロホルム(10 ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.5 g)を加え、室温で2時間攪拌した。有機層を減圧濃縮して、表題の化合物の粗生成物(3.38 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.58–5.48 (m, 2H), 5.06–5.03 (m, 1H), 4.87–4.86 (m, 1H), 4.25–4.23 (m, 2H), 3.82–3.74 (m, 2H), 3.68–3.60 (m, 2H), 3.56–3.53 (m, 4H), 3.45–3.33 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.15–3.12 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.27–1.16 (m, 9H).

20 MS (ESI+) 580 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

参考例 8 3

メチル(4S)-4-フルオロ-L-プロリネート 塩酸塩



1-tert-ブチル2-メチル(2S, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2.0g)のジクロロメタン溶液(5.0 ml)にジエチルアミン硫黄=トリフルオリド

2 3 1

(1.4 ml)を -78°C に加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィークロロホルム/メタノール=10/1で精製し、生成物 (1.87 g)を得た。

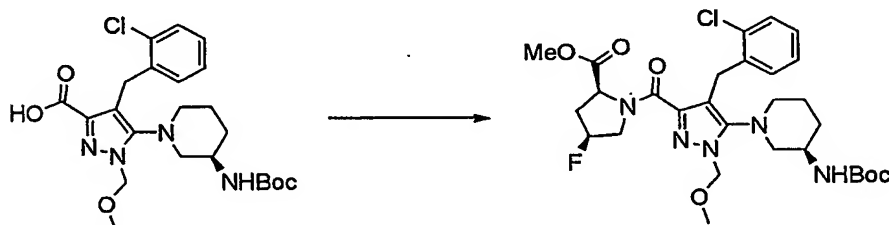
5 MS (ESI+) 248 ($M^{+}+1$, 100%).

本生成物のクロロホルム溶液に4N塩酸/1, 4-ジオキサン溶液を加え、3時間室温攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して、表題の化合物(552 mg)を得た。

MS (ESI+) 148 ($M^{+}+1$, 100%).

10 参考例 8 4

メチル(4S)-1-{[5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル}-4-フルオロ-L-プロリネート



15 参考例 5 7 と同様の方法で、表題の化合物 (810 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.58-5.48 (m, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H); 3.68-3.60 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.27-1.16 (m, 9H).

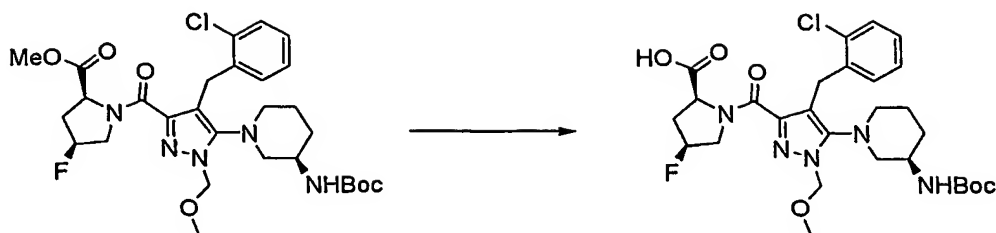
20 MS (ESI+) 580 ($M^{+}+1$, 100%).

参考例 8 5

(4S)-1-{[5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル}-4-フルオロ-L-プロリン

25

2 3 2

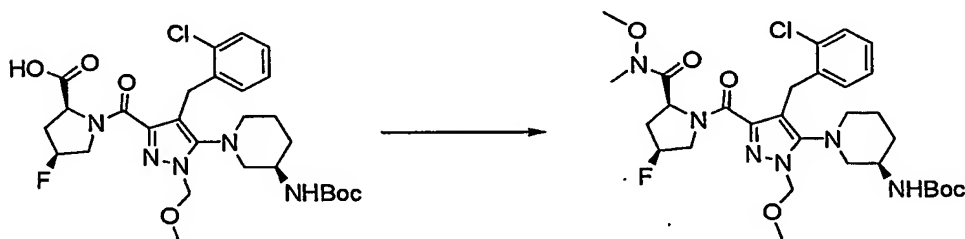


参考例 80 と同様の方法で、表題の化合物 (810 mg) を合成した。

MS (ESI+) 580 ($M^+ + 1$, 100%).

5 参考例 86

tert-ブチル {(3R)-1-[4-(2-クロロベンジル)-3-[(2S, 4S)-4-フルオロ-2-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}ピロリジン-1-イル)カルボニル]-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート



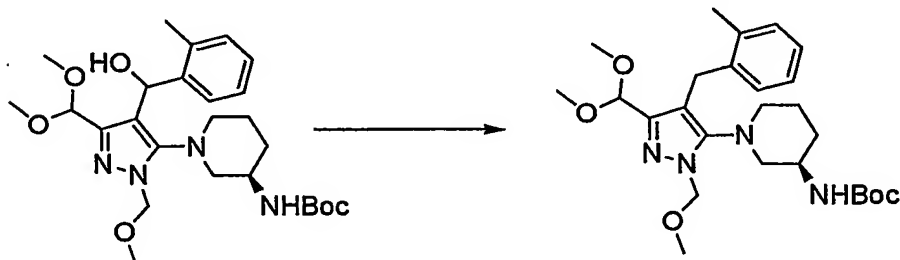
10 参考例 81 と同様の方法で、表題の化合物 (440 mg) を得た。

MS (ESI+) 637 ($M^+ + 1$, 30%).

参考例 87

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(ジメトキシメチル)-1-(メトキシメチル)-4-(2-メチルベンジル)-1H-ピラゾロ-5-イル]ピペリジン-3-イル}-カルバメート

15



tert-ブチル{(3R)-1-[3-(ジメトキシメチル)-4-[ヒドロキシ(2-メチルフェニル)メチル]-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ-5-イル]ピペリジン-3-イル}-カルバメート (50 mg) のジクロロメタン溶液 (1.0 ml) に、トリフルオロ酢酸 (0.1 ml) とトリ

2 3 3

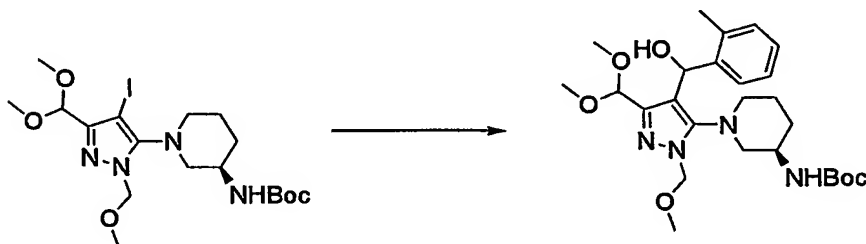
エチルシラン(0.32 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、表題の化合物(31.5 mg)を得た。

5 MS (ESI+) 487 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8 8

tert-ブチル{(3R)-1-[3-(ジメトキシメチル)-4-[ヒドロキシ(2-メチルフェニル)メチル]-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾロ-5-イル]ピペリジン-3-イル}-カルバメート

10 ト



tert-ブチル {(3R)-1-[3-(ジメトキシメチル)-4-ヨード-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(2.7g)のテトラヒドロフラン溶液(40 ml)に2Mのイソプロピルマグネシウムクロライド(27 ml)を-20℃で加え、30分攪拌した。反応溶液にo-トルアルデヒド(7.8 g)を滴下し、室温まで昇温し、3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、表題の化合物(1.37 g)を得た。

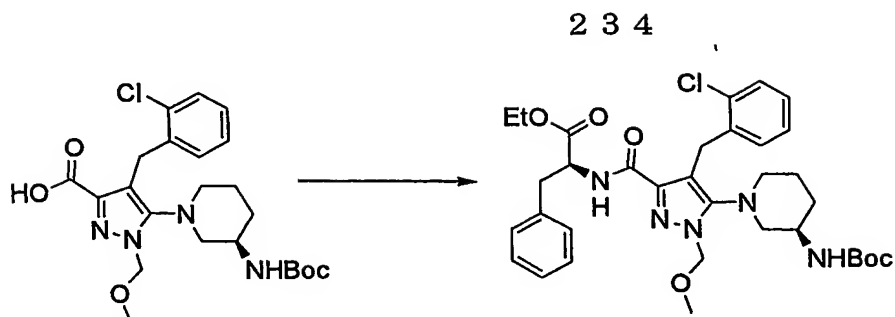
15

20 MS (ESI+) 505 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 8 9

エチル N-{[5-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル}-L-フェニルアラニネート

25



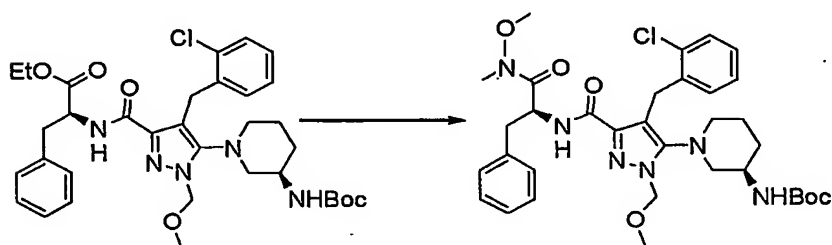
参考例 57 と同様の方法で、表題の化合物 (630 mg) を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38–7.28 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 2H), 7.1
7–7.11 (m, 1H), 7.08–7.05 (m, 1H), 6.98–6.95 (m, 1H), 5.45 (d, $J = 10.6$ Hz
5 , 1H), 5.24 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.97–4.92 (m, 1H), 4.87–4.82 (m, 1H), 4.
18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 13.8$ Hz, 1
H), 3.73–3.68 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.22–3.15 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 2H),
2.93–2.84 (m, 2H), 2.73–2.65 (m, 1H), 1.60–1.48 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.
24 (t $J = 7.1$ Hz, 3H).

MS (ESI+) 654 ($M^+ + 1$, 100%).

参考例 90

N-{{5-{{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-4-(2-クロ
ロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル}-N-メトキ
15 シ-N-メチル-L-フェニルアラニンアミド



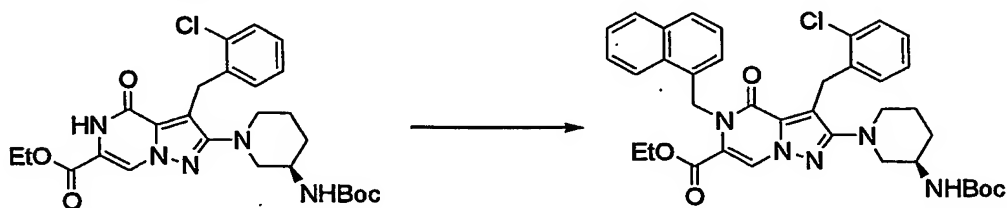
エチル N-{{5-{{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル
}-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル}カルボニル
}-L-フェニルアラニネート (430 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 1N-
20 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 ml) を加え、50°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却し
、反応溶液に 1N-塩酸を加え中和し、水 (120 ml) に移し、酢酸エチル (50 ml x 2
) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。
粗生成物である、N-{{5-{{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-

235

1-イル}-4-(2-クロロベンジル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]carbo
 nyl}-L-phenylalanine (718 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、
 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (387 mg)、1-
 ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (272 mg)、及びN,0-ジメチルヒドロキシ
 5 ルアミン塩酸塩 (197 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水
 (200 ml) に移し、酢酸エチル (60 ml \times 2) で抽出し、合わせた有機層を、無水硫
 酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、表題の化合物(200
 mg)を得た。MS (ESI+) 669 (M^+ +1, 38%).

参考例 9 1

エチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(2-
 クロロベンジル)-5-(1-ナフチルメチル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]
 ピラジン-6-カルボキシレート



エチル 2-{(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-(
 2-クロロベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-カルボキ
 シレート (200 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液にヨウ化ナトリウ
 ム (11.3 mg)、炭酸カリウム (156 mg)、1-(クロロメチル)ナフタレン (0.0847
 20 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50
 ml) で2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過後、
 減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/
 酢酸エチル=5/1) で精製し、表題の化合物 (222 mg) を得た。

MS (ESI+) 670 (M^+ +1, 100%).

In vitro DPP-IV 阻害作用測定試験

DPP-IV酵素を含むヒト血清をアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 140mM NaCl,

236

- 10mM KCl, pH7.9) にて希釈して実験に使用した (final 10倍希釈)。種々の濃度の被験化合物溶液を添加し、室温にてインキュベートした後、基質 (Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所) を終濃度100 μ Mになるように添加し室温にて反応させた。酢酸を終濃度12.5%となるように添加して反応を
- 5 停止させ、蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。複数濃度の被験化合物添加時の酵素阻害活性より、50%阻害する化合物濃度をIC₅₀値として算出した。

表 1

被験化合物	ヒトDPPIV阻害活性 IC ₅₀ (nM)
実施例 1	20
実施例 3	30
実施例 4	37
実施例 5	82
実施例 7	0.7
実施例 8	7.0
実施例 9	71
実施例 10	2.8
実施例 11	25
実施例 12	24
実施例 13	6.1
実施例 14	61
実施例 16	2.5
実施例 17	1.6
実施例 18	45
実施例 19	15
実施例 20	5.0
実施例 21	13
実施例 26	28
実施例 32	0.9
実施例 33	12
実施例 34	2.8
実施例 35	2.3
実施例 38	9.6
実施例 41	2.1

産業上の利用可能性

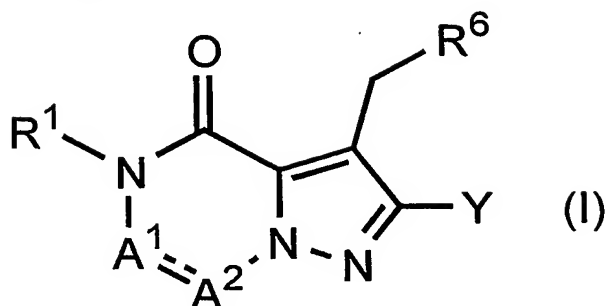
本発明によってDPP-IV阻害活性を有し、安全性、毒性等で改善された化合物を提供することができる。

- 5 本発明化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

238

請求の範囲

1. 式 (I)



- 5 [式中、 R^1 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

A^1 と A^2 間の実線および点線は、二重結合 ($A^1 = A^2$) または単結合 ($A^1 - A^2$) を表し、

- 10 A^1 と A^2 間の実線および点線が、二重結合 ($A^1 = A^2$) の場合、 A^1 は、窒素原子または式 $C(R^2)$ で表される基を表し、かつ、 A^2 は、式 $C(R^4)$ で表される基を表し、

- 15 A^1 と A^2 間の実線および点線が、単結合 ($A^1 - A^2$) の場合、 A^1 は、 $C(R^2)(R^3)$ で表される基を表し、かつ、 A^2 は、式 $C(R^4)(R^5)$ で表される基を表し、

また、 A^1 と A^2 間の実線および点線が二重結合 ($A^1 = A^2$) を表し、 A^1 が、式 $C(R^2)$ である場合、 R^1 と R^2 が一緒になって、隣接する窒素原子および炭素原子と共に、置換されてもよい4～7員環を形成してもよく；

- 20 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ホルミル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフランニルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換さ
- 25

れてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアラルキルオキシ基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルフィニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいアルキルチオ基、置換されてもよいアルキルスルフィニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルカルボニル基、または置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基を表し；

- 10 R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基または置換されてもよいアルキルカルボニル基を表し；

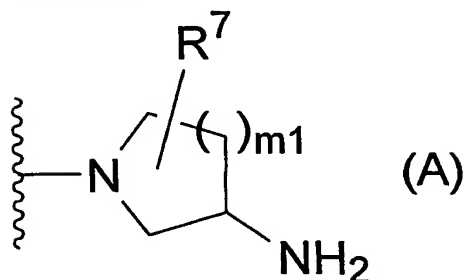
- 20 R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアリールチオ基、置換されてもよいアリールスルホニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基を表し；

- 30 R^6 は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいビニル基、置換されても

240

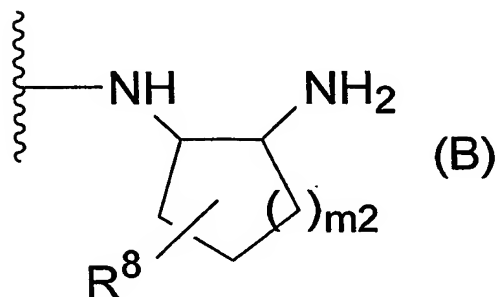
よいエチニル基、置換されてもよい含窒素飽和ヘテロ環基または置換されてもよいヘテロアリール基を表し；

—Yは、下記に示す、式(A)、式(B)、式(C)または式(D)のいずれかの基を表す。



(式中、 m_1 は0、1、2または3を表し、 R^7 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^7 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

10

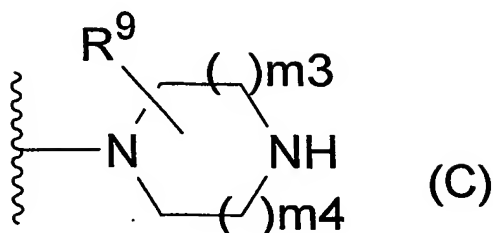


(式中、 m_2 は0、1、2または3を表し、 R^8 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^8 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

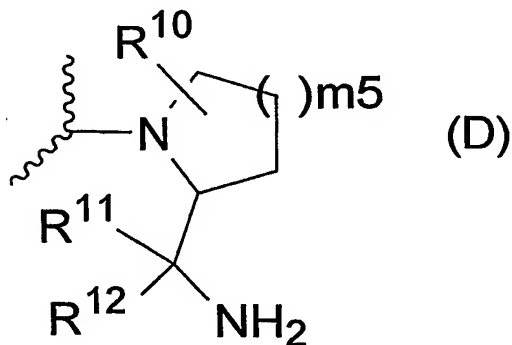
15

20

2 4 1



(式中、 m_3 および m_4 は、それぞれ独立して、0または1を表し、 R^9 は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^9 が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもできる。)、

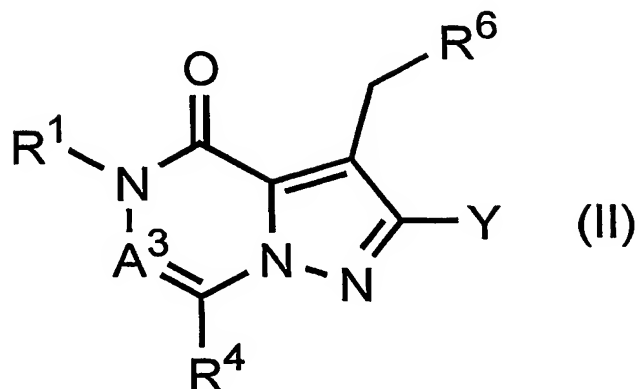


(式中、 m_5 は1、2または3を表し、 R^{10} は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、もしくは置換されてもよいカルバモイル基を表すか、または2つの R^{10} が一緒になってメチレンもしくはエチレンを表し、環を構成する1つまたは複数の炭素原子と結合し新たな環を形成することもでき、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルを表すか、または R^{11} および R^{12} が一緒になって、隣接する炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表す。)]で表

2 4 2

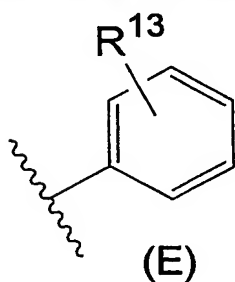
される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

2. 式 (I I)

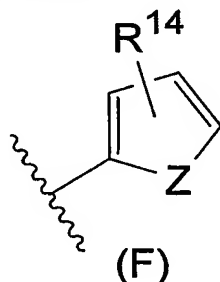


(式中、A³ は、窒素原子または式C (R²) で表される基を表し、R¹、R²、R⁴、R⁶ およびYは、請求項1記載と同義である。) で表される、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

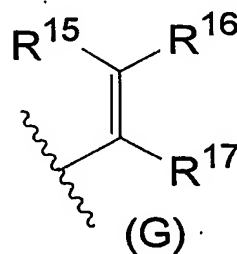
3. R⁶ が、下記に示す、式 (E)、式 (F)、式 (G) または式 (H) である、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。



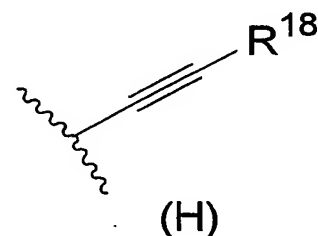
(E)



(F)



(G)



(H)

(式中、Zは、酸素原子、式S (O)_p または式N(R¹⁹) を表し、

R¹³ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、カルボキシ基、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基または含窒素飽和ヘテロ環基を表すか、または2つのR¹³ が一緒になってC₁₋₃ アルキレンジオキシ基を表し、

R¹⁴ は、存在しないか、1つまたは2つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子

2 4 3

、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基を表し、

R^{15} はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

R^{16} は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表し、

5 R^{17} は水素原子、メチルまたはエチルを表し、

R^{18} は水素原子、メチル、エチル、シクロプロピルまたはシクロブチルを表し、

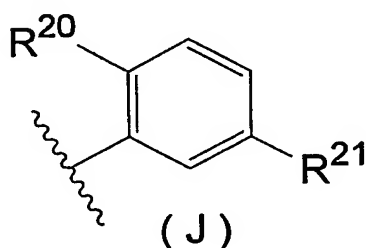
p は 0、1 または 2 を表し、

R^{19} は水素原子またはアルキル基を表す。))

10 4. R^6 が式 (E) もしくは式 (H) である、請求項 3 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

5. R^6 が式 (E) であり、 R^{13} が、1 つまたは 2 つ存在し、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、 C_{1-3} アルキレンジオキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基である、請求項 4 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、
15 またはそれらの薬学上許容される塩。

6. R^6 が下記式 (J) である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。



20 (式中、 R^{20} は、ハロゲン原子、シアノ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基またはハロアルコキシ基を表し、 R^{21} は、水素原子またはフッ素原子を表す。)

7. Y が式 (A) もしくは (B) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

25 8. Y が式 (A) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

9. R^2 が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、請求項1～8のいずれか一項に記載のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

10. R^2 が水素原子、シアノ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基、テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

11. R^4 が水素原子、置換されてもよいアルキル基、シアノ基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアラルキル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールアルキル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

12. R^4 が水素原子または置換されてもよいアルキル基である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

245

13. R^4 が、式： $-C(R^{22})(R^{23})-A^4-R^{24}$ （式中、 R^{22} および R^{23} はそれぞれ独立して、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシもしくはエトキシを表すか、または R^{22} および R^{23} が一緒になって、隣接する炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルを表し、
5 A^4 は、単結合、メチレンまたはエチレンを表し、 R^{24} は、水素原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、テトラヒドロフラニル基、置換されてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリールオキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基または置換されてもよいアルキルカルボニル基を表す。）である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

14. R^1 が水素原子、炭素原子数1から3の置換されていてもよいアルキル基、
15 または、置換されてもよいアリール基であり、当該置換されてもよいアルキル基の置換基がフッ素原子、置換されてもよいアロイル基、カルボキシ基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよいアリールオキシ基から選ばれる、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

20 15. R^1 が水素原子、メチルまたは式： $-R_a-R_b-R_c$ で表される基である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩。

（ここで、

R_a はアルキレン鎖を、

25 R_b は単結合またはカルボニル基を、

R_c は置換されてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいヘテロアリールオキシ基または置換されてもよいアリールオキシ基を表す。）

16. 請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、
30 またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

2 4 6

17. 請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有するジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤。

5 18. 請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。

19. ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害剤製造のための、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。

10 20. 糖尿病治療剤の製造のための、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の使用。

21. 治療を必要とする患者に、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の有効量を投与することからなる、糖尿病の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012617

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/4985, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/4985, A61P3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.), .06 September, 2002 (06.09.02), & EP 1368349 A	1-20
A	WO 02/24698 A1 (SCHERING CORP.), 28 March, 2002 (28.03.02), & EP 1319003 A	1-20
P, A	JP 2004-43429 A (Eisai Co., Ltd.), 12 February, 2004 (12.02.04), (Family: none)	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 October, 2004 (04.10.04)Date of mailing of the international search report
26 October, 2004 (26.10.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012617

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 21 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04, A61K31/4985, A61P3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D487/04, A61K31/4985, A61P3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 2002.09.06 & EP 1368349 A	1-20
A	WO 02/24698 A1 (SCHERING CORPORATION) 2002.03.28 & EP 1319003 A	1-20
PA	JP 2004-43429 A (エーザイ株式会社) 2004.02.12 (ファミリーなし)	1-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.10.2004

国際調査報告の発送日

26.10.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 P

8 2 1 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 21 は、人の身体の治療による処置方法にかかる発明であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。